

Bibliographic Fields

Document Identity

(19)【発行国】

日本国特許庁(JP)

(12)【公報種別】

公開特許公報(A)

(11)【公開番号】

特開2003-137866(P2003-137866
A)

(43)【公開日】

平成15年5月14日(2003. 5. 14)

(19) [Publication Office]

Japan Patent Office (JP)

(12) [Kind of Document]

Unexamined Patent Publication (A)

(11) [Publication Number of Unexamined Application]

Japan Unexamined Patent Publication 2003 - 137866 (P2003 -
137866A)

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

Heisei 15 year May 14 day (2003.5 . 14)

Public Availability

(43)【公開日】

平成15年5月14日(2003. 5. 14)

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

Heisei 15 year May 14 day (2003.5 . 14)

Technical

(54)【発明の名称】

フェニレンジアミン誘導体

(51)【国際特許分類第7版】

C07D209/90

A61P 17/00

31/00

35/00

37/02

43/00 105

111

C07D209/92

215/22

215/54

221/12

221/14

235/26

401/06

405/06

409/06

// A61K 31/403

(54) [Title of Invention]

PHENYLENEDIAMINE DERIVATIVE

(51) [International Patent Classification, 7th Edition]

C07D209/90

A61P 17/00

31/00

35/00

37/02

43/00105

111

C07D209/92

215/22

215/54

221/12

221/14

235/26

401/06

405/06

409/06

//A61K 31/403

31/4439	31/4439
31/4704	31/4704
31/473	31/473
31/517	31/517
【FI】	[FI]
C07D209/90	C07D209/90
A61P 17/00	A61P 17/00
31/00	31/00
35/00	35/00
37/02	37/02
43/00 105	43/00105
111	111
C07D209/92	C07D209/92
215/22	215/22
215/54	215/54
221/12	221/12
221/14	221/14
235/26 C	235/26 C
401/06	401/06
405/06	405/06
409/06	409/06
A61K 31/403	A61K 31/403
31/4439	31/4439
31/4704	31/4704
31/473	31/473
31/517	31/517
【請求項の数】	[Number of Claims]
6	6
【出願形態】	[Form of Application]
OL	OL
【全頁数】	[Number of Pages in Document]
30	30
【テーマコード(参考)】	[Theme Code (For Reference)]
4C0314C0344C0634C0864C204	4 C0 31 4C0344C0634C0864C204
【F ターム(参考)】	[F Term (For Reference)]

JP2003137866A

2003-5-14

4C031 EA08 NA03 4C034 CF06 CG02 CG08
4C063 AA01 BB03 CC11 CC75 CC92 DD08
EE01 4C086 AA02 AA03 BC10 BC27 BC28
BC30 BC46 GA02 GA04 GA07 GA08 NA14
ZA89 ZB07 ZB21 ZB26 ZB35 ZC20 4C204
BB01 CB22 DB30 EB02 FB24 GB01

4 C0 31 EA08 NA03 4C034 CF06 CG02 CG08 4C063 AA01
BB03 CC11 CC75 CC92 DD08 EE01 4C086 AA02 AA03
BC 10 BC 27 BC 28 BC 30 BC 46 GA02 GA04 GA07 GA08
NA14 ZA89 ZB07 ZB21 ZB26 ZB35 ZC20 4C204 BB01
CB22 DB30 EB02 FB24 GB 01

Filing

【審査請求】

[Request for Examination]

未請求

Unrequested

(21)【出願番号】

(21) [Application Number]

特願2001-336449(P2001-336449)

Japan Patent Application 2001 - 336449 (P2001 - 336449)

(22)【出願日】

(22) [Application Date]

平成13年11月1日(2001. 11. 1)

Heisei 13 year November 1 day (2001.11 . 1)

Parties

Applicants

(71)【出願人】

(71) [Applicant]

【識別番号】

[Identification Number]

000001856

000001856

【氏名又は名称】

[Name]

三共株式会社

SANKYO CO., LTD.

【住所又は居所】

[Address]

東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

Tokyo Prefecture Chuo-ku Nihonbashi Honmachi 3-Chome
5-1

Inventors

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

柴田 智之

Shibata Tomoyuki

【住所又は居所】

[Address]

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式
会社内

Inside of Tokyo Prefecture Shinagawa-ku Hiromachi 1-2-58
Sankyo Co., Ltd.

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

岩垂 勇人

Iwatare Isao

【住所又は居所】

[Address]

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式
会社内

Inside of Tokyo Prefecture Shinagawa-ku Hiromachi 1-2-58
Sankyo Co., Ltd.

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

藤原 康策

Fujiwara Kosaku

【住所又は居所】

[Address]

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

Inside of Tokyo Prefecture Shinagawa-ku Hiromachi 1-2-58
Sankyo Co., Ltd.

Agents

(74)【代理人】

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

【識別番号】

[Identification Number]

100081400

100081400

【弁理士】

[Patent Attorney]

【氏名又は名称】

[Name]

大野 彰夫 (外3名)

Ono Akio (3 others)

Abstract

(57)【要約】

(57) [Abstract]

【課題】

[Problems to be Solved by the Invention]

優れた細胞増殖抑制活性を有する化合物を提供する。

compound which possesses cell proliferation inhibition activity which is superior is offered.

【解決手段】

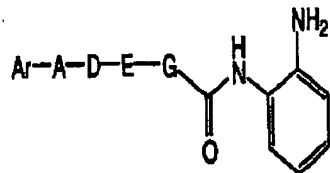
[Means to Solve the Problems]

【請求項 1】下記一般式(I)

{Claim 1 } below-mentioned General Formula (I)

【化 1】

[Chemical Formula 1]



[式中、Ar は、多環性複素環基、A は単結合又は C1-6 アルキレン基、D は単結合、カルボニル基又はアミド基、E は単結合又は C1-6 アルキレン基、G は、C1-6 アルキレン基、C6-10 アリール基又は 2 価のヘテロ環基]で表される化合物又はその薬理上許容される塩。

compound which is displayed with [In Formula, as for Ar, as for polycyclic heterocyclic group, A as for single bond or C1-6 alkylene group, D as for single bond, carbonyl group or amide group, E as for single bond or C1-6 alkylene group, G, heterocyclic group of C1-6 alkylene group, C6-10 aryl group or bivalent] or pharmacologically acceptable salt.

Claims

【特許請求の範囲】

[Claim(s)]

【請求項 1】

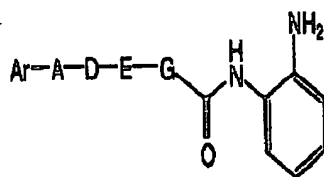
[Claim 1]

下記一般式(I)

Below-mentioned General Formula (I)

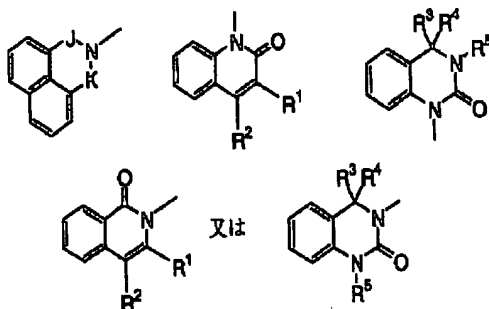
【化 1】

[Chemical Formula 1]



[式中、Ar は、置換基群 α から選択された基で置換されていてもよい、下記式で表される複素環基から選択された基を示し、]

[化 2]



{式中、J 及び K は、同一又は異なって、単結合、カルボニル基又はメチレン基を示し、 R^1 及び R^2 は、同一又は異なって、水素原子、C1-6 アルキル基又は C6-10 アリール基を示すか、あるいは、 R^1 と R^2 が一緒になって結合する炭素原子と共にベンゼン環を示し、 R^3 及び R^4 は、水素原子を示すか、又は、 R^3 と R^4 が一緒になってオキシ基を示し、 R^5 は、水素原子又は C1-6 アルキル基を示す。} A は、単結合又は C1-6 アルキレン基を示し、

D は、単結合、カルボニル基又はアミド基を示し、

E は、単結合又は C1-6 アルキレン基を示し、

G は、C1-6 アルキレン基、C6-10 アリーレン基又は 2 価のヘテロ環基を示す。

但し、A と E は同時には単結合ではなく、J, K は同時に単結合ではない。

上記において、置換基群 α とは、C1-6 アルキル基、C1-6 アルキルスルホニルアミド基、C6-10 アリール基、C1-6 アルコキシカルボニル基、ニトロ基及びアミノ基からなる置換基群のことである。

]で表される化合物又はその薬理上許容される塩。

[In Formula, as for Ar, basis which is selected from the heterocyclic group which in basis which is selected from substituent group; al is displayed with optionally substitutable, below-mentioned system showing,]

[Chemical Formula 2]

As for {In Formula, J and K show alike or different, single bond, carbonyl group or methylene group, the R^1 and R^2 show alike or different, hydrogen atom, C1-6 alkyl group or C6-10 aryl group, or or, R^1 and R^2 become simultaneous and with carbon atom which is connected benzene ring is shown, R^3 and R^4 show hydrogen atom or, or, R^3 and R^4 becoming simultaneous, oxo group is shown, the R^5 shows hydrogen atom or C1-6 alkyl group. } A, single bond or C1-6 alkylene group showing,

As for D, single bond, carbonyl group or amide group showing,

As for E, single bond or C1-6 alkylene group showing,

G shows heterocyclic group of C1-6 alkylene group, C6-10 arylene group or bivalent.

However, A and E not to be single bond simultaneously, J, K is not single bond simultaneously.

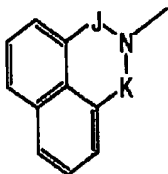
In description above, substituent group; al is substituent group which consists of C1-6 alkyl group, C1-6 alkyl sulfonyl amide group, C6-10 aryl group, C1-6 alkoxy carbonyl group, nitro group and amino group.

] With compound which is displayed or pharmacologically acceptable salt.

【請求項 2】

Ar が、式

【化 3】



[式中、J 及び K は、同一又は異なって、単結合、カルボニル基又はメチレン基を示す(但し、J 及び K は、同時に単結合ではない)。]で表される基である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項 3】

-A-D-E-基が、C1-4 アルキレン基、カルボニル-(C1-4 アルキレン)基、アミド-(C1-4 アルキレン)基、C1-4 アルキレンアミド基又は C1-4 アルキレンアミド-(C1-4 アルキレン)基である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項 4】

-A-D-E-基が、メチレン基、プロピレン基、カルボニルメチレン基、-CONHCH₂-基、-CH₂CONH-基、又は-CH₂CH₂CONHCH₂-基である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項 5】

G が、フェニル基又はピリジル基である、請求項 1 乃至 4 に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項 6】

4-(2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2-イル)カルボニルアミノメチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド

4-(1,2-ジヒドロベンゾ[cd]インドール-1-イル)カルボニルアミノメチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド

4-(1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン-1-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド

2-(1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン-1-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ピリジン-5-カルボキサミド

4-(2,3-ジヒドロベンゾ[de]イソキノリン-1-オン-2-イル)カルボニルアミノメチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド

[Claim 2]

Ar, system

[Chemical Formula 3]

It is a group which is displayed with [In Formula, J and K show alike or different, single bond, carbonyl group or methylene group, (However, J or K are not single bond simultaneously.),], compound which is stated in Claim 1 or pharmacologically acceptable salt.

[Claim 3]

-A-D-E- basis, C1- 4 alkylene group, carbonyl- (C1- 4 alkylene) basis and amide- (C1- 4 alkylene) basis, C1- 4 alkylene amide group or C1- 4 alkylene amide- (C1- 4 alkylene) is basis, compound which is stated in Claim 1 or 2 or the pharmacologically acceptable salt.

[Claim 4]

-A-D-E- basis, methylene group, propylene group, carbonyl methylene group, -CONHC H₂- basis, -CH₂CONH- basis, or -CH₂CH₂CONHC H₂- is basis, compound which is stated in Claim 1 or 2 or pharmacologically acceptable salt.

[Claim 5]

G, is phenyl group or pyridyl group, compound which is stated in the Claims 1 through 4 or pharmacologically acceptable salt.

[Claim 6]

4 - (2 and 3 -dihydro-1H-benzo [de] isoquinoline -2- yl) carbonyl aminomethyl-N- (2 -amino phenyl) benzamide

4 - (1 and 2 -dihydro benzo [cd] indole -1- yl) carbonyl aminomethyl-N- (2 -amino phenyl) benzamide

4 - (1 H-benzo [cd] indole -2- on -1- yl) methyl-N- (2 -amino phenyl) benzamide

2 - (1 H-benzo [cd] indole -2- on -1- yl) methyl-N- (2 -amino phenyl) pyridine-5-carboxamide

4 - (2 and 3 -dihydro benzo [de] isoquinoline -1- on -2- yl) carbonyl aminomethyl-N- (2 -amino phenyl) benzamide

イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド、若しくは、

2-(2,3-ジヒドロベンゾ[de]イソキノリン-1-オン-2-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ピリジン-5-カルボキサミド、又は、それらの薬理上許容される塩。

Specification

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、p21WAF1 誘導活性を有する、新規なフェニレンジアミン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】

癌は異常な細胞増殖に基づく疾患であり、細胞周期を調節する作用を有する化合物は抗癌剤になりうるものと考えられる。

p21WAF1 は細胞周期を停止させることが知られており、p21WAF1 誘導活性は新しいタイプの抗癌剤として期待される。

【0003】

癌以外でも、細胞の増殖に関わる疾患の治療・改善薬として、例えば、自己免疫疾患、皮膚病、感染症などに用いられるものと期待される。

【0004】

これまで p21WAF1 誘導活性を有する化合物として、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド(以下、「MS-275」という。)(Proc.Natl.Acad.Sci.USA,96,4592(1999))などが知られている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

よりすぐれたヒストンデアセチラーゼ阻害作用を有し、抗腫瘍剤として有用な化合物を見出すことである。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明は、下記一般式(I)

【0007】

methyl-N- (2 -amino phenyl) benzamide、 or、

2 - (2 and 3 -dihydro benzo [de] isoquinoline -1- on -2- yl) methyl-N- (2 -amino phenyl) pyridine-5-carboxamide、 or those pharmacologically acceptable salt.

[Description of the Invention]

[0001]

[Technological Field of Invention]

this invention has p21WAF1 induction activity, it regards novel phenylenediamine derivative.

[0002]

[Prior Art]

As for cancer with disorder which is based on abnormal cell growth, compound which possesses action which adjusts cell cycle is thought the thing which can become anticancer drug.

p21WAF1 stops cell cycle to be known, p21WAF1 induction activity is expected as anticancer drug of new type.

[0003]

In addition to cancer, those which are used for for example autoimmune disease、 dermatological disease、 infection etc as treatment * improvement medicine of disorder which relates to themultiplication of cell, it is expected.

[0004]

So far N- (2 -amino phenyl) - 4 - [N- (pyridine-3- yl) methoxycarbonylamino methyl] benzamide (Below, "MS-275 " with you say.) (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (0027 - 8424), 96 and 4592 (1999)) etc is known as compound which possesses p21WAF1 induction activity.

[0005]

[Problems to be Solved by the Invention]

It is to possess histone deacetylase inhibition which is superior, to discover useful compound as antitumor drug.

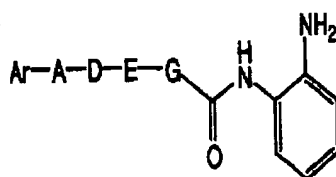
[0006]

[Means to Solve the Problems]

As for this invention, below-mentioned General Formula (I)

[0007]

【化 4】

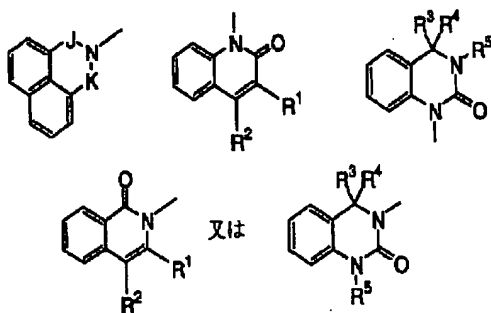


【0008】

[式中、Ar は、置換基群 α から選択された基で置換されていてもよい、下記式で表される複素環基から選択された基を示し、]

【0009】

【化 5】



【0010】

{式中、J 及び K は、同一又は異なって、単結合、カルボニル基又はメチレン基を示し、 R^1 及び R^2 は、同一又は異なって、水素原子、C1-6 アルキル基又は C6-10 アリール基を示すか、あるいは、 R^1 と R^2 が一緒になって結合する炭素原子と共にベンゼン環を示し、 R^3 及び R^4 は、水素原子を示すか、又は、 R^3 と R^4 が一緒になってオキソ基を示し、 R^5 は、水素原子又は C1-6 アルキル基を示す。} A は、単結合又は C1-6 アルキレン基を示し、D は、単結合、カルボニル基又はアミド基を示し、E は、単結合又は C1-6 アルキレン基を示し、G は、C1-6 アルキレン基、C6-10 アリール基又は 2 価のヘテロ環基を示す。

【0011】

但し、A と E は同時には単結合ではなく、J,K は同時に単結合ではない。

【0012】

上記において、置換基群 α とは、C1-6 アルキル基、C1-6 アルキルスルホニルアミド基、C6-10 ア

[Chemical Formula 4]

【0008】

[In Formula, as for Ar, basis which is selected from the heterocyclic group which in basis which is selected from substituent group; al is displayed with optionally substitutable, below-mentioned system showing,]

【0009】

[Chemical Formula 5]

【0010】

{In Formula, J and K show alike or different, single bond, carbonyl group or methylene group, the R^1 and R^2 show alike or different, hydrogen atom, C1-6 alkyl group or C6-10 aryl group, or or, R^1 and R^2 become simultaneous and with carbon atom which is connected benzene ring is shown, R^3 and R^4 show hydrogen atom or, or, R^3 and R^4 becoming simultaneous, oxo group is shown, the R^5 shows hydrogen atom or C1-6 alkyl group. } A shows single bond or C1-6 alkylene group, D shows single bond, carbonyl group or amide group, E shows single bond or C1-6 alkylene group, G shows heterocyclic group of C1-6 alkylene group, C6-10 aryl group or bivalent.

【0011】

However, A and E not to be single bond simultaneously, J,K is not single bond simultaneously.

【0012】

In description above, substituent group; al is substituent group which consists of C1-6 alkyl group, C1-6 alkyl sulfonyl

リール基、C1-6 アルコキシカルボニル基、ニトロ基及びアミノ基からなる置換基群のことである。

]で表される化合物又はその薬理上許容される塩に関する。

【0013】

上記において、「C1-6 アルキル基」及び「C1-6 アルキルスルホニルアミド基」又は「C1-6 アルコキシカルボニル基」の「C1-6 アルキル基」部分は、炭素数 1 乃至 6 個の直鎖又は分岐状のアルキル基のことであり、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル又は 2-エチルブチル基が挙げられ、好適には、炭素数 1 乃至 4 個の直鎖又は分岐状アルキル基であり、最も好適には、メチル基である。

【0014】

「C6-10 アリール基」とは、炭素数 6 乃至 10 個の芳香族炭化水素基のことであり、例えば、フェニル基、インデニル基又はナフチル基を挙げることができ、好適にはフェニル基である。

【0015】

「C6-10 アリーレン基」とは、炭素数 6 乃至 10 個の芳香族炭化水素環の環に結合する水素原子が 2 個離脱して生ずる基のことであり、例えば、フェニレン基、インデニレン基又はナフチレン基を挙げることができ、好適にはフェニレン基である。

【0016】

「C1-6 アルキレン基」とは、炭素数 1 乃至 6 個の直鎖又は分岐状のアルキレン基のことであり、例えば、メチレン、メチルメチレン、エチレン、プロピレン、トリメチレン、テトラメチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、3-メチルトリメチレン、ペンタメチレン又はヘキサメチレン基が挙げられ、好適には、炭素数 1 乃至 4 個の直鎖又は分岐状アルキレン基であり、最も好適には、メチレン基である。

【0017】

「2 価のヘテロ環基」とは、硫黄原子、酸素原子又は及び窒素原子を 1 乃至 3 個含む 5 乃至 7 員複素環の環に結合する水素原子が 2 個離脱

amide group、C6-10 aryl group、C1-6 alkoxy carbonyl group、nitro group and amino group.

] With compound which is displayed or it regards pharmacologically acceptable salt.

【0013】

In description above, "C1-6 alkyl group" and "C1-6 alkyl sulfonyl amide group" or as for "C1-6 alkyl group" portion of "C1-6 alkoxy carbonyl group", with thing of alkyl group of straight chain or branched of carbon number 1 to 6, for example methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, s-butyl, t-butyl, the pentyl, isopentyl, 2-methyl butyl, neopentyl, 1-ethyl propyl, hexyl, isohexyl, 4-methyl pentyl, 3-methyl pentyl, 2-methyl pentyl, 1-methyl pentyl, 3,3-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl or you can list 2-ethyl butyl group, ideally, with straight chain or branched alkyl group of carbon number 1 to 4, most most ideally, it is a methyl group.

【0014】

"C6-10 aryl group" With, carbon number 6 to 10 with thing of aromatic hydrocarbon group, for example phenyl group, indenyl group or naphthyl group is listed, it is possible, it is a phenyl group ideally.

【0015】

"C6-10 arylene group" With, hydrogen atom which carbon number 6 to 10 connects to ring of aromatic hydrocarbon ring separating, 2 with thing of basis which it occurs, for example phenylene group, indenylene basis or naphthylene group is listed, it is possible, it is a phenylene group ideally.

【0016】

"C1-6 alkylene group" With, with thing of alkylene group of straight chain or branched of carbon number 1 to 6, you can list for example methylene, methyl methylene, ethylene, propylene, trimethylene, tetramethylene, 1-methyl trimethylene, 2-methyl trimethylene, 3-methyl trimethylene, pentamethylene or hexamethylene group, ideally, with straight chain or branched alkylene group of carbon number 1 to 4, most most ideally, it is a methylene group.

【0017】

hydrogen atom which "heterocyclic group of bivalent" with, 1 to 3 are included hydrogen atom which is connected to ring of 5 to 7-member heterocycle which 2 separating sulfur

して生ずる基のことであり、例えばフラン、チオフェン、ピロール、アゼピン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、1,2,3-オキサジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアジアゾール、ピラン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジンのような芳香族複素環及びモルホリン、チオモルホリン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジンのようなこれらの環に対応する、部分若しくは完全還元型の複素環基に結合する水素原子が2個離脱して生ずる基を挙げることができる。

また、上記「5乃至7員複素環」は、他の環式基と縮環していてもよく、例えば、イソベンゾフラン、クロメン、キサンテン、フェノキサチン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、カルバゾール、カルボリン、アクリジン、イソインドリンのような環を挙げることができる。

「2価のヘテロ環基」のヘテロ環として好適には、他の環式基と縮環してしていない、硫黄原子、酸素原子又は/及び窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員芳香族複素環であり、より好適には、フラン、チオフェン又はピリジン環であり、最も好適には、ピリジン環である。

【0018】

「アミド基」とは、式-CONH-又は式-NHCO-で表される基のことである。

【0019】

本発明の化合物は、塩基性の基を有するため、酸と反応して塩を形成することができ、このような塩も本願発明に含まれる。

このような酸との塩としては、たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などの無機酸の塩；酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩などのカルボン酸の塩；メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などのスルホン酸の塩；グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩などのアミノ酸の塩等が挙げられ、好適には無機酸の塩又はカルボン酸の塩であり、更に好適には塩酸塩、硝酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩又はシュウ酸塩である。

【0020】

また、本発明の化合物(I)は、大気中に放置して

atom, oxygen atom and/or nitrogen atom, withthing of basis which it occurs, corresponds to these rings like aromatic heterocycle and morpholine, thiomorpholine, pyrrolidine, pyrroline, imidazolidine, imidazoline, pyrazolidine, pyrazoline, piperidine, piperazine like for example furan, thiophene, pyrrole, azepine, pyrazole, imidazole, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, 1,2, 3-oxadiazole, triazole, tetrazole, thiadiazole, pyran, pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine connects to heterocyclic group of the portion or complete reducing type separating, 2 basis which it occurs can be listed.

In addition, above-mentioned "5 to 7-member heterocycle " has been allowed to have done the other cyclic group and condensed ring, ring like for example isobenzofuran, chromene, xanthene, phenoxathiin, indolizine, isoindole, indole, indazole, purine, quinolizine, isoquinoline, quinoline, phthalazine, naphthyridine, quinoxaline, quinazoline, carbazole, carboline, acridine, isoindoline can be listed.

Ideally, other cyclic group and condensed ring it has not done as heterocyclic ring of "heterocyclic group of bivalent ", with 5 to 7-member aromatic heterocycle which sulfur atom, oxygen atom and/or nitrogen atom 1 to 3 are included, more ideally, with furan, thiophene or pyridine ring, most most ideally, it is a pyridine ring.

【0018】

"amide group " With, formula -CONH- or it is group which is displayed with formula -NHC O-.

【0019】

In order to possess basis of basic, reacting with acid, forms salt be able to do compound of this invention, also this kind of salt is included in invention of this application.

As salt of this kind of acid, you can list salt etc of the salt; glutamate, aspartate or other amino acid of salt; methane sulfonate, ethane sulfonate, benzenesulfonate, toluene sulfonate or other sulfonic acid of salt; acetic acid salt, fumarate, maleate, oxalate, malonate, succinate, citrate, malate or other carboxylic acid of for example acetate, hydrobromide, sulfate, nitrate salt, phosphate or other inorganic acid, with salt of the inorganic acid or salt of carboxylic acid, furthermore it is a acetate, nitrate salt, fumarate, maleate or a oxalate ideally ideally.

【0020】

In addition, compound (I) of this invention absorbs moisture

おくことにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような塩も本発明に包含される。

【0021】

さらに、本発明の化合物(I)は、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があるが、そのような塩も本発明に包含される。

【0022】

上記式(I)の化合物は、分子中に不斉炭素を有する場合があり、その場合、各々が S 配位、R 配位である立体異性体が存在するが、その各々、或いはそれらの混合物のいずれも本発明に包含される。

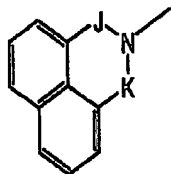
【0023】

式[I]で表される化合物において、好適には、以下の化合物である。

(1) Ar が、置換基群 α から選択された基で置換されていてもよい、式

【0024】

【化 6】



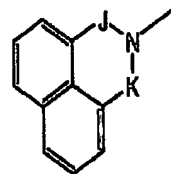
【0025】

[式中、J 及び K は、同一又は異なって、単結合、カルボニル基又はメチレン基を示す(但し、J 及び K は、同時に単結合ではない)。]で表される基である化合物。

(2) Ar が、式

【0026】

【化 7】



【0027】

by leaving in atmosphere, there are times to which adsorbed water is attached, becomes the hydrate, also that kind of salt is included in this invention.

【0021】

Furthermore, there are times when compound (I) of this invention absorbs solvent of kind which has other things, becomes solvent affinitive substance, but also that kind of salt is included in this invention.

【0022】

compound of above Formula (I) are times when it possesses asymmetric carbon in the molecule, in that case, configurational isomer where each is S coordination, R coordination exists, but that each, or in each case of mixture of those it is included in this invention.

【0023】

Ideally, it is a compound below in compound which is displayed with the Formula [I].

(1) Ar, in basis which is selected from substituent group; optionally substitutable, system

【0024】

[Chemical Formula 6]

【0025】

compound. which is a group which is displayed with [In Formula, J and K show alike or different, single bond, carbonyl group or methylene group, (However, J or K are not single bond simultaneously.).]

(2) Ar, system

【0026】

[Chemical Formula 7]

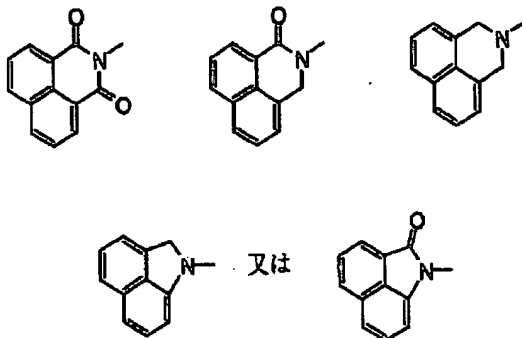
【0027】

[式中、J 及び K は、同一又は異なって、単結合、カルボニル基又はメチレン基を示す(但し、J 及び K は、同時に単結合ではない)。]で表される基である化合物。

(3)Ar が、式

【0028】

【化 8】



【0029】

で表される基である化合物。

(4)-A-D-E-基が、C1-4 アルキレン基、カルボニル-(C1-4 アルキレン)基、アミド-(C1-4 アルキレン)基、C1-4アルキレンアミド基又はC1-4アルキレンアミド-(C1-4 アルキレン)基である化合物。

(5)-A-D-E-基が、メチレン基、プロピレン基、カルボニルメチレン基、-CONHCH₂-基、-CH₂CONH-基、-CH₂CH₂CONHCH₂-基、-CO(CH₂)₃-基、又は、-CONH(CH₂)₃-基である化合物。

(6)-A-D-E-基が、メチレン基、プロピレン基、カルボニルメチレン基、-CONHCH₂-基、-CH₂CONH-基又は-CH₂CH₂CONHCH₂-基である化合物。

(7)-A-D-E-基が、メチレン基、カルボニルメチレン基、-CONHCH₂-基、-CH₂CONH-基又は-CH₂CH₂CONHCH₂-基である化合物。

(8)G が、テトラメチレン基、フリル基、チエニル基、フェニレン基又はピリジル基である化合物。

(9)G が、フリル基、チエニル基、フェニル基又はピリジル基である化合物。

(10)G が、2,5-フリル基、2,5-チエニル基、1,4-フェニレン基又は2,5-ピリジル基である化合物。

(11)G が、フェニル基又はピリジル基である化合物。

compound. which is a group which is displayed with [In Formula, J and K show alike or different, single bond, carbonyl group or methylene group, (However, J or K are not single bond simultaneously.).]

(3) Ar, system

【0028】

[Chemical Formula 8]

【0029】

So compound. which is a group which is displayed

(4) -A-D-E- basis, C1- 4 alkylene group、 carbonyl- (C1- 4 alkylene) basis and amide- (C1- 4 alkylene) basis, C1- 4 alkylene amide group or C1- 4 alkylene amide- (C1- 4 alkylene) compound. which is a basis

(5) -A-D-E- basis, methylene group、 propylene group、 carbonyl methylene group、 -CONHC H₂- basis、 -CH₂CONH- basis、 -CH₂CH₂CONHC H₂- basis、 -CO (CH₂)₃- basis、 or、 -CONH (CH₂)₃- compound. which is a basis

(6) -A-D-E- basis, methylene group、 propylene group、 carbonyl methylene group、 -CONHC H₂- basis、 -CH₂CONH- basis or -CH₂CH₂CONHC H₂- compound. which is a basis

(7) -A-D-E- basis, methylene group、 carbonyl methylene group、 -CONHC H₂- basis、 -CH₂CONH- basis or -CH₂CH₂CONHC H₂- compound. which is a basis

(8) G, compound. which is a tetramethylene group、 furyl group、 thienyl group、 phenylene group or a pyridyl group

(9) G, compound. which is a furyl group、 thienyl group、 phenyl group or a pyridyl group

(10) G, 2 and 5 -furyl group、 2,5-thienyl group、 1, 4-phenylene group or 2 and 5 -pyridyl group compound. which is

(11) G, compound. which is a phenyl group or a pyridyl

物。

(12)G が、1,4-フェニル基又は 2,5-ピリジル基である化合物。

【0030】

また、上記(1)乃至(12)を適宜組み合わせて得られる化合物も、本発明の化合物として好適である。

【0031】

本発明の化合物として、例えば、表 1~5 に記載する化合物を上げることができるが、本発明はこれらの化合物に限定されるものではない。

なお表 1~5 の中で、(i)~(xxi)は以下の基である。

【0032】

【化 9】

group

(12) G, 1 and 4 -phenyl group or 2 and 5 -pyridyl group compound. which is

[0030]

In addition, as needed combining above-mentioned (1) to (12), also compound which is acquired, is ideal as compound of this invention.

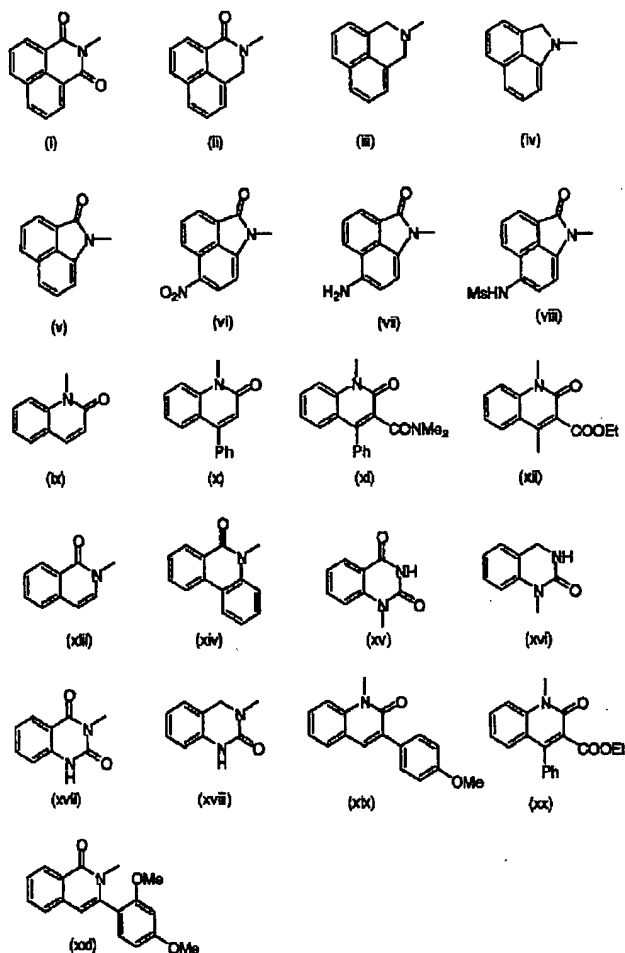
[0031]

As compound of this invention, compound which is stated in for example Table 1~5 is increased, it is possible, but this invention is not something which is limited in these compound.

Furthermore in Table 1~5, (i) - (xxi) is basis below.

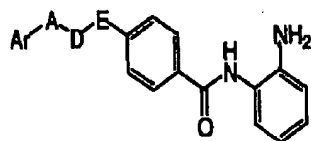
[0032]

[Chemical Formula 9]



[0033]

[化 10]



[0034]

[表 1]

化合物番号 Ar A D E

1-1 (i) 単結合 単結合 CH₂1-2 (ii) 単結合 単結合 CH₂1-3 (iii) 単結合 単結合 CH₂

[0033]

[Chemical Formula 10]

[0034]

[Table 1]

compound number Ar A D E

1 - 1 (i) single bond single bond CH₂1 - 2 (ii) single bond single bond CH₂1 - 3 (iii) single bond single bond CH₂

1-4 (iv) 単結合 単結合 CH_2
1-5 (v) 単結合 単結合 CH_2
1-6 (vi) 単結合 単結合 CH_2
1-7 (vii) 単結合 単結合 CH_2
1-8 (viii) 単結合 単結合 CH_2
1-9 (ix) 単結合 単結合 CH_2
1-10 (x) 単結合 単結合 CH_2
1-11 (xi) 単結合 単結合 CH_2
1-12 (xii) 単結合 単結合 CH_2
1-13 (xiii) 単結合 単結合 CH_2
1-14 (xiv) 単結合 単結合 CH_2
1-15 (xv) 単結合 単結合 CH_2
1-16 (xvi) 単結合 単結合 CH_2
1-17 (xvii) 単結合 単結合 CH_2
1-18 (xviii) 単結合 単結合 CH_2
1-19 (ii) 単結合 単結合 $(\text{CH}_2)_2$
1-20 (v) 単結合 単結合 $(\text{CH}_2)_2$
1-21 (i) 単結合 単結合 $(\text{CH}_2)_3$
1-22 (ii) 単結合 単結合 $(\text{CH}_2)_3$
1-23 (iii) 単結合 単結合 $(\text{CH}_2)_3$
1-24 (iv) 単結合 単結合 $(\text{CH}_2)_3$
1-25 (v) 単結合 単結合 $(\text{CH}_2)_3$
1-26 (vi) 単結合 単結合 $(\text{CH}_2)_3$
1-27 (vii) 単結合 単結合 $(\text{CH}_2)_3$
1-28 (viii) 単結合 単結合 $(\text{CH}_2)_3$
1-29 (ix) 単結合 単結合 $(\text{CH}_2)_3$
1-30 (x) 単結合 単結合 $(\text{CH}_2)_3$
1-31 (xi) 単結合 単結合 $(\text{CH}_2)_3$
1-32 (xii) 単結合 単結合 $(\text{CH}_2)_3$
1-33 (xiii) 単結合 単結合 $(\text{CH}_2)_3$
1-34 (xiv) 単結合 単結合 $(\text{CH}_2)_3$
1-35 (xv) 単結合 単結合 $(\text{CH}_2)_3$
1-36 (xvi) 単結合 単結合 $(\text{CH}_2)_3$
1-37 (xvii) 単結合 単結合 $(\text{CH}_2)_3$
1-38 (xviii) 単結合 単結合 $(\text{CH}_2)_3$

1 - 4 (iv) single bond single bond CH_2
1 - 5 (v) single bond single bond CH_2
1 - 6 (vi) single bond single bond CH_2
1 - 7 (vii) single bond single bond CH_2
1 - 8 (viii) single bond single bond CH_2
1 - 9 (ix) single bond single bond CH_2
1 - 10 (x) single bond single bond CH_2
1 - 11 (xi) single bond single bond CH_2
1 - 12 (xii) single bond single bond CH_2
1 - 13 (xiii) single bond single bond CH_2
1 - 14 (xiv) single bond single bond CH_2
1 - 15 (xv) single bond single bond CH_2
1 - 16 (xvi) single bond single bond CH_2
1 - 17 (xvii) single bond single bond CH_2
1 - 18 (xviii) single bond single bond CH_2
1 - 19 (ii) single bond single bond $(\text{CH}_2) <\text{sub}>2$
1 - 20 (v) single bond single bond $(\text{CH}_2) <\text{sub}>2$
1 - 21 (i) single bond single bond $(\text{CH}_2) <\text{sub}>3$
1 - 22 (ii) single bond single bond $(\text{CH}_2) <\text{sub}>3$
1 - 23 (iii) single bond single bond $(\text{CH}_2) <\text{sub}>3$
1 - 24 (iv) single bond single bond $(\text{CH}_2) <\text{sub}>3$
1 - 25 (v) single bond single bond $(\text{CH}_2) <\text{sub}>3$
1 - 26 (vi) single bond single bond $(\text{CH}_2) <\text{sub}>3$
1 - 27 (vii) single bond single bond $(\text{CH}_2) <\text{sub}>3$
1 - 28 (viii) single bond single bond $(\text{CH}_2) <\text{sub}>3$
1 - 29 (ix) single bond single bond $(\text{CH}_2) <\text{sub}>3$
1 - 30 (x) single bond single bond $(\text{CH}_2) <\text{sub}>3$
1 - 31 (xi) single bond single bond $(\text{CH}_2) <\text{sub}>3$
1 - 32 (xii) single bond single bond $(\text{CH}_2) <\text{sub}>3$
1 - 33 (xiii) single bond single bond $(\text{CH}_2) <\text{sub}>3$
1 - 34 (xiv) single bond single bond $(\text{CH}_2) <\text{sub}>3$
1 - 35 (xv) single bond single bond $(\text{CH}_2) <\text{sub}>3$
1 - 36 (xvi) single bond single bond $(\text{CH}_2) <\text{sub}>3$
1 - 37 (xvii) single bond single bond $(\text{CH}_2) <\text{sub}>3$
1 - 38 (xviii) single bond single bond $(\text{CH}_2) <\text{sub}>3$

1-39 (iii) 単結合 CO CH₂
 1-40 (iv) 単結合 CO CH₂
 1-41 (iii) 単結合 CO (CH₂)₂
 1-42 (iv) 単結合 CO (CH₂)₂
 1-43 (iii) 単結合 CO (CH₂)₃
 1-44 (iv) 単結合 CO (CH₂)₃
 1-45 (iii) 単結合 CONH CH₂
 1-46 (iv) 単結合 CONH CH₂
 1-47 (iii) 単結合 CONH (CH₂)₃
 1-48 (iv) 単結合 CONH (CH₂)₃
 1-49 (i) CH₂ CONH 単結合
 1-50 (ii) CH₂ CONH 単結合
 1-51 (iii) CH₂ CONH 単結合
 1-52 (iv) CH₂ CONH 単結合
 1-53 (v) CH₂ CONH 単結合
 1-54 (vi) CH₂ CONH 単結合
 1-55 (vii) CH₂ CONH 単結合
 1-56 (viii) CH₂ CONH 単結合
 1-57 (ix) CH₂ CONH 単結合
 1-58 (x) CH₂ CONH 単結合
 1-59 (xi) CH₂ CONH 単結合
 1-60 (xii) CH₂ CONH 単結合
 1-61 (xiii) CH₂ CONH 単結合
 1-62 (xiv) CH₂ CONH 単結合
 1-63 (xv) CH₂ CONH 単結合
 1-64 (xvi) CH₂ CONH 単結合
 1-65 (xvii) CH₂ CONH 単結合

1 - 39 (iii) single bond CO CH₂
 1 - 40 (iv) single bond CO CH₂
 1 - 41 (iii) single bond CO (CH₂) ₂
 1 - 42 (iv) single bond CO (CH₂) ₂
 1 - 43 (iii) single bond CO (CH₂) ₃
 1 - 44 (iv) single bond CO (CH₂) ₃
 1 - 45 (iii) single bond CONHC H₂
 1 - 46 (iv) single bond CONHC H₂
 1 - 47 (iii) single bond CONH (CH₂) ₃
 1 - 48 (iv) single bond CONH (CH₂) ₃
 1 - 49 (i) CH₂ CONH single bond
 1 - 50 (ii) CH₂ CONH single bond
 1 - 51 (iii) CH₂ CONH single bond
 1 - 52 (iv) CH₂ CONH single bond
 1 - 53 (v) CH₂ CONH single bond
 1 - 54 (vi) CH₂ CONH single bond
 1 - 55 (vii) CH₂ CONH single bond
 1 - 56 (viii) CH₂ CONH single bond
 1 - 57 (ix) CH₂ CONH single bond
 1 - 58 (x) CH₂ CONH single bond
 1 - 59 (xi) CH₂ CONH single bond
 1 - 60 (xii) CH₂ CONH single bond
 1 - 61 (xiii) CH₂ CONH single bond
 1 - 62 (xiv) CH₂ CONH single bond
 1 - 63 (xv) CH₂ CONH single bond
 1 - 64 (xvi) CH₂ CONH single bond
 1 - 65 (xvii) CH₂ CONH single bond

1-66	(x	v					CH2	CONH	単結合
1 - 66	—	x	v					CH2	CONH	single bond
1-67	(i)					(CH2)2	CONH	CH2
1 - 67	—	i)					(CH2) 2	CONH	CH2
1-68	(i	i					(CH2)2	CONH	CH2
	—									

1-68		i	i					(CH2) 2	CONH	CH2
1-69	(i	i					(CH2)2	CONH	CH2
1-69	—	i	i					(CH2) 2	CONH	CH2
1-70	(i	v)					(CH2)2	CONH	CH2
1-70	—	i	v)					(CH2) 2	CONH	CH2
1-71	(v)					(CH2)2	CONH	CH2
1-71	—	v)					(CH2) 2	CONH	CH2
1-72	(v	i					(CH2)2	CONH	CH2
1-72	—	v	i					(CH2) 2	CONH	CH2
1-73	(v	i					(CH2)2	CONH	CH2
1-73	—	v	i					(CH2) 2	CONH	CH2
1-74	(v	i					(CH2)2	CONH	CH2
1-74	—	v	i					(CH2) 2	CONH	CH2
1-75	(i	x)					(CH2)2	CONH	CH2
1-75	—	i	x)					(CH2) 2	CONH	CH2
1-76	(x)					(CH2)2	CONH	CH2
1-76	—	x)					(CH2) 2	CONH	CH2
1-77	(x	i					(CH2)2	CONH	CH2
1-77	—	x	i					(CH2) 2	CONH	CH2
1-78	(x	i					(CH2)2	CONH	CH2
1-78	—	x	i					(CH2) 2	CONH	CH2
1-79	(x	i					(CH2)2	CONH	CH2
1-79	—	x	i					(CH2) 2	CONH	CH2
1-80	(x	i	v)				(CH2)2	CONH	CH2

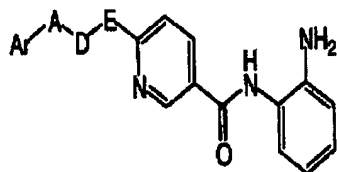
1 - 80		x	i	v)			(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
1 - 81	(x	v)				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
1 - 81	—	x	v)				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
1 - 82	(x	v				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
1 - 82	—	x	v				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
1 - 83	(x	v				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
1 - 83	—	x	v				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
1 - 84	(x	v				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
1 - 84	—	x	v				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂

[0035]

[0035]

[化 11]

[Chemical Formula 11]



[0036]

[0036]

【表 2】

[Table 2]

化合物番号 Ar A D E

compound number Ar A D E

2-1 (i) 単結合 単結合 CH₂2 - 1 (i) single bond single bond CH₂2-2 (ii) 単結合 単結合 CH₂2 - 2 (ii) single bond single bond CH₂2-3 (iii) 単結合 単結合 CH₂2 - 3 (iii) single bond single bond CH₂2-4 (iv) 単結合 単結合 CH₂2 - 4 (iv) single bond single bond CH₂2-5 (v) 単結合 単結合 CH₂2 - 5 (v) single bond single bond CH₂2-6 (vi) 単結合 単結合 CH₂2 - 6 (vi) single bond single bond CH₂2-7 (vii) 単結合 単結合 CH₂2 - 7 (vii) single bond single bond CH₂2-8 (viii) 単結合 単結合 CH₂2 - 8 (viii) single bond single bond CH₂2-9 (ix) 単結合 単結合 CH₂2 - 9 (ix) single bond single bond CH₂2-10 (x) 単結合 単結合 CH₂2 - 10 (x) single bond single bond CH₂2-11 (xi) 単結合 単結合 CH₂2 - 11 (xi) single bond single bond CH₂2-12 (xii) 単結合 単結合 CH₂2 - 12 (xii) single bond single bond CH₂

2-13 (xiii) 単結合 単結合 CH₂2 - 13 (xiii) single bond single bond CH₂2-14 (xiv) 単結合 単結合 CH₂2 - 14 (xiv) single bond single bond CH₂2-15 (xv) 単結合 単結合 CH₂2 - 15 (xv) single bond single bond CH₂2-16 (xvi) 単結合 単結合 CH₂2 - 16 (xvi) single bond single bond CH₂2-17 (xvii) 単結合 単結合 CH₂2 - 17 (xvii) single bond single bond CH₂2-18 (xviii) 単結合 単結合 CH₂2 - 18 (xviii) single bond single bond CH₂2-19 (i) CH₂ CONH 単結合2 - 19 (i) CH₂ CONH single bond2-20 (ii) CH₂ CONH 単結合2 - 20 (ii) CH₂ CONH single bond2-21 (iii) CH₂ CONH 単結合2 - 21 (iii) CH₂ CONH single bond

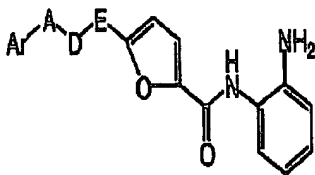
2-22	(i	v)			CH2	CONH	単結合
2 - 22	—	i	v)			CH2	CONH	single bond
2-23	(v)			CH2	CONH	単結合
2 - 23	—	v)			CH2	CONH	single bond
2-24	(v	i			CH2	CONH	単結合
2 - 24	—	v	i			CH2	CONH	single bond
2-25	(v	i			CH2	CONH	単結合
2 - 25	—	v	i			CH2	CONH	single bond
2-26	(v	i			CH2	CONH	単結合
2 - 26	—	v	i			CH2	CONH	single bond
2-27	(i	x)			CH2	CONH	単結合
2 - 27	—	i	x)			CH2	CONH	single bond
2-28	(x)			CH2	CONH	単結合
2 - 28	—	x)			CH2	CONH	single bond
2-29	(x	i			CH2	CONH	単結合
2 - 29	—	x	i			CH2	CONH	single bond
2-30	(x	i			CH2	CONH	単結合
2 - 30	—	x	i			CH2	CONH	single bond

2-31	(x	i				CH2	CONH	単結合
2-31	—	x	i				CH2	CONH	single bond
2-32	(x	i	v)			CH2	CONH	単結合
2-32	—	x	i	v)			CH2	CONH	single bond
2-33	(x	v)				CH2	CONH	単結合
2-33	—	x	v)				CH2	CONH	single bond
2-34	(x	v				CH2	CONH	単結合
2-34	—	x	v				CH2	CONH	single bond
2-35	(x	v				CH2	CONH	単結合
2-35	—	x	v				CH2	CONH	single bond
2-36	(x	v				CH2	CONH	単結合
2-36	—	x	v				CH2	CONH	single bond
2-37	(i)				(CH2)2	CONH	CH2
2-37	—	i)				(CH2)2	CONH	CH2
2-38	(i	i				(CH2)2	CONH	CH2
2-38	—	i	i				(CH2)2	CONH	CH2
2-39	(i	i				(CH2)2	CONH	CH2
2-39	—	i	i				(CH2)2	CONH	CH2
2-40	(i	v)				(CH2)2	CONH	CH2
2-40	—	i	v)				(CH2)2	CONH	CH2
2-41	(v)				(CH2)2	CONH	CH2
2-41	—	v)				(CH2)2	CONH	CH2
2-42	(v	i				(CH2)2	CONH	CH2
2-42	—	v	i				(CH2)2	CONH	CH2

2-43	(v	i				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
2-43	—	v	i				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
2-44	(v	i				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
2-44	—	v	i				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
2-45	(i	x)				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
2-45	—	i	x)				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
2-46	(x)				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
2-46	—	x)				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
2-47	(x	i				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
2-47	—	x	i				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
2-48	(x	i				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
2-48	—	x	i				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
2-49	(x	i				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
2-49	—	x	i				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
2-50	(x	i	v)			(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
2-50	—	x	i	v)			(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
2-51	(x	v)				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
2-51	—	x	v)				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
2-52	(x	v				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
2-52	—	x	v				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
2-53	(x	v				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
2-53	—	x	v				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
2-54	(x	v				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
2-54	—	x	v				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂

[0037]

【化 12】



[0037]

[Chemical Formula 12]

[0038]

【表 3】

化合物番号 Ar A D E

3-1 (i) 単結合 単結合 CH₂3-2 (ii) 単結合 単結合 CH₂3-3 (iii) 単結合 単結合 CH₂3-4 (iv) 単結合 単結合 CH₂3-5 (v) 単結合 単結合 CH₂3-6 (vi) 単結合 単結合 CH₂3-7 (vii) 単結合 単結合 CH₂

[0038]

[Table 3]

compound number Ar A D E

3 - 1 (i) single bond single bond CH₂3 - 2 (ii) single bond single bond CH₂3 - 3 (iii) single bond single bond CH₂3 - 4 (iv) single bond single bond CH₂3 - 5 (v) single bond single bond CH₂3 - 6 (vi) single bond single bond CH₂3 - 7 (vii) single bond single bond CH₂

3-8	(v						単結合	単結合	CH ₂
3 - 8	—	v						single bond	single bond	CH ₂
3-9	(i	x)					単結合	単結合	CH ₂
3 - 9	—	i	x)					single bond	single bond	CH ₂
3-10	(x						単結合	単結合	CH ₂
3 - 10	—	x						single bond	single bond	CH ₂
3-11	(x						単結合	単結合	CH ₂
3 - 11	—	x						single bond	single bond	CH ₂
3-12	(x						単結合	単結合	CH ₂
3 - 12	—	x						single bond	single bond	CH ₂
3-13	(x						単結合	単結合	CH ₂
3 - 13	—	x						single bond	single bond	CH ₂
3-14	(x		v)				単結合	単結合	CH ₂

3 - 14			x	v)			single bond	single bond	CH2
3 - 15		(x	v)			単結合	単結合	CH2
3 - 15			x	v)			single bond	single bond	CH2
3 - 16		(x				単結合	単結合	CH2
3 - 16			x				single bond	single bond	CH2
3 - 17		(x				単結合	単結合	CH2
3 - 17			x				single bond	single bond	CH2
3 - 18		(x			i)	単結合	単結合	CH2
3 - 18			x			i)	single bond	single bond	CH2
3 - 19		(i				(CH2)2	CONH	CH2
3 - 19			i				(CH2) 2	CONH	CH2
3 - 20		(i				(CH2)2	CONH	CH2
3 - 20			i				(CH2) 2	CONH	CH2
3 - 21		(i				(CH2)2	CONH	CH2
3 - 21			i				(CH2) 2	CONH	CH2
3 - 22		(i	v)			(CH2)2	CONH	CH2
3 - 22			i	v)			(CH2) 2	CONH	CH2
3 - 23		(v				(CH2)2	CONH	CH2
3 - 23			v				(CH2) 2	CONH	CH2
3 - 24		(v				(CH2)2	CONH	CH2
3 - 24			v				(CH2) 2	CONH	CH2
3 - 25		(v				(CH2)2	CONH	CH2
3 - 25			v				(CH2) 2	CONH	CH2
3 - 26		(v				(CH2)2	CONH	CH2

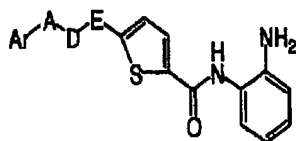
3-26			v						(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
3-27		(i	x)					(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
3-27			i	x)					(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
3-28		(x						(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
3-28			x						(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
3-29		(x						(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
3-29			x						(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
3-30		(x						(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
3-30			x						(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
3-31		(x						(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
3-31			x						(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
3-32		(x		v)				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
3-32			x		v)				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
3-33	(x		v						(CH ₂) ₂ CONH		H ₂
3-33	x		v						(CH ₂) ₂ CONH		H ₂
3-34	(x		v						(CH ₂) ₂ CONH		H ₂
3-34	x		v						(CH ₂) ₂ CONH		H ₂
3-35	(x		v						(CH ₂) ₂ CONH		H ₂
3-35	x		v						(CH ₂) ₂ CONH		H ₂
3-36		x	v						CH ₂) ₂	ONH	H ₂
3-36		x	v						CH ₂) ₂	ONH	H ₂

[0039]

[0039]

[化 13]

[Chemical Formula 13]



【0040】

【表 4】

化合物番号 Ar A D E

4-1 (i) 単結合 単結合 CH₂4-2 (ii) 単結合 単結合 CH₂4-3 (iii) 単結合 単結合 CH₂4-4 (iv) 単結合 単結合 CH₂4-5 (v) 単結合 単結合 CH₂4-6 (vi) 単結合 単結合 CH₂4-7 (vii) 単結合 単結合 CH₂4-8 (viii) 単結合 単結合 CH₂4-9 (ix) 単結合 単結合 CH₂4-10 (x) 単結合 単結合 CH₂4-11 (xi) 単結合 単結合 CH₂4-12 (xii) 単結合 単結合 CH₂

[0040]

[Table 4]

compound number Ar ADE

4 - 1 (i) single bond single bond CH₂4 - 2 (ii) single bond single bond CH₂4 - 3 (iii) single bond single bond CH₂4 - 4 (iv) single bond single bond CH₂4 - 5 (v) single bond single bond CH₂4 - 6 (vi) single bond single bond CH₂4 - 7 (vii) single bond single bond CH₂4 - 8 (viii) single bond single bond CH₂4 - 9 (ix) single bond single bond CH₂4 - 10 (x) single bond single bond CH₂4 - 11 (xi) single bond single bond CH₂4 - 12 (xii) single bond single bond CH₂

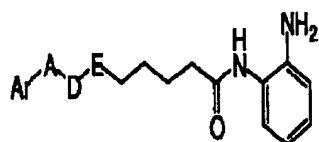
4-13	(x	i				単結合	単結合	CH ₂
4 - 13	—	x	i				single bond	single bond	CH ₂
4-14	(x	i	v)			単結合	単結合	CH ₂
4 - 14	—	x	i	v)			single bond	single bond	CH ₂
4-15	(x	v)				単結合	単結合	CH ₂
4 - 15	—	x	v)				single bond	single bond	CH ₂
4-16	(x	v				単結合	単結合	CH ₂
4 - 16	—	x	v				single bond	single bond	CH ₂
4-17	(x	v				単結合	単結合	CH ₂
4 - 17	—	x	v				single bond	single bond	CH ₂
4-18	(x	v				単結合	単結合	CH ₂

4 - 18		x	v				single bond	single bond	CH2
4 - 19	(i)				(CH2)2	CONH	CH2
4 - 19		i)				(CH2) 2	CONH	CH2
4 - 20	(i	i				(CH2)2	CONH	CH2
4 - 20		i	i				(CH2) 2	CONH	CH2
4 - 21	(i	i				(CH2)2	CONH	CH2
4 - 21		i	i				(CH2) 2	CONH	CH2
4 - 22	(i	v)				(CH2)2	CONH	CH2
4 - 22		i	v)				(CH2) 2	CONH	CH2
4 - 23	(v)				(CH2)2	CONH	CH2
4 - 23		v)				(CH2) 2	CONH	CH2
4 - 24	(v	i				(CH2)2	CONH	CH2
4 - 24		v	i				(CH2) 2	CONH	CH2
4 - 25	(v	i				(CH2)2	CONH	CH2
4 - 25		v	i				(CH2) 2	CONH	CH2
4 - 26	(v	i				(CH2)2	CONH	CH2
4 - 26		v	i				(CH2) 2	CONH	CH2
4 - 27	(i	x)				(CH2)2	CONH	CH2
4 - 27		i	x)				(CH2) 2	CONH	CH2
4 - 28	(x)				(CH2)2	CONH	CH2
4 - 28		x)				(CH2) 2	CONH	CH2
4 - 29	(x	i				(CH2)2	CONH	CH2
4 - 29		x	i				(CH2) 2	CONH	CH2
4 - 30	(x	i				(CH2)2	CONH	CH2

4 - 30		x	i				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
4 - 31	(x	i				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
4 - 31		x	i				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
4 - 32	(x	i	v)			(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
4 - 32		x	i	v)			(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
4 - 33	(x	v)				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
4 - 33		x	v)				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
4 - 34	(x	v				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
4 - 34		x	v				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
4 - 35	(x	v				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
4 - 35		x	v				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
4 - 36	(x	v				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
4 - 36		x	v				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂

【0041】

【化 14】



【0041】

[Chemical Formula 14]

【0042】

【表 5】

化合物番号 Ar A D E

5-1 (i) 単結合 単結合 CH₂5-2 (ii) 単結合 単結合 CH₂5-3 (iii) 単結合 単結合 CH₂5-4 (iv) 単結合 単結合 CH₂5-5 (v) 単結合 単結合 CH₂5-6 (vi) 単結合 単結合 CH₂

【0042】

[Table 5]

compound number Ar A D E

5 - 1 (i) single bond single bond CH₂5 - 2 (ii) single bond single bond CH₂5 - 3 (iii) single bond single bond CH₂5 - 4 (iv) single bond single bond CH₂5 - 5 (v) single bond single bond CH₂5 - 6 (vi) single bond single bond CH₂

5-7 (vii) 単結合 単結合 CH_2
5-8 (viii) 単結合 単結合 CH_2
5-9 (ix) 単結合 単結合 CH_2
5-10 (x) 単結合 単結合 CH_2
5-11 (xi) 単結合 単結合 CH_2
5-12 (xii) 単結合 単結合 CH_2
5-13 (xiii) 単結合 単結合 CH_2
5-14 (xiv) 単結合 単結合 CH_2
5-15 (xv) 単結合 単結合 CH_2
5-16 (xvi) 単結合 単結合 CH_2
5-17 (xvii) 単結合 単結合 CH_2
5-18 (xviii) 単結合 単結合 CH_2
5-19 (xix) 単結合 単結合 CH_2
5-20 (xx) 単結合 単結合 CH_2
5-21 (xxi) 単結合 単結合 CH_2
5-22 (ii) 単結合 単結合 $(\text{CH}_2)_2$
5-23 (v) 単結合 単結合 $(\text{CH}_2)_2$
5-24 (i) 単結合 単結合 $(\text{CH}_2)_3$
5-25 (ii) 単結合 単結合 $(\text{CH}_2)_3$
5-26 (iii) 単結合 単結合 $(\text{CH}_2)_3$
5-27 (iv) 単結合 単結合 $(\text{CH}_2)_3$
5-28 (v) 単結合 単結合 $(\text{CH}_2)_3$
5-29 (vi) 単結合 単結合 $(\text{CH}_2)_3$
5-30 (vii) 単結合 単結合 $(\text{CH}_2)_3$
5-31 (viii) 単結合 単結合 $(\text{CH}_2)_3$
5-32 (ix) 単結合 単結合 $(\text{CH}_2)_3$
5-33 (x) 単結合 単結合 $(\text{CH}_2)_3$
5-34 (xi) 単結合 単結合 $(\text{CH}_2)_3$
5-35 (xii) 単結合 単結合 $(\text{CH}_2)_3$
5-36 (xiii) 単結合 単結合 $(\text{CH}_2)_3$
5-37 (xiv) 単結合 単結合 $(\text{CH}_2)_3$
5-38 (xv) 単結合 単結合 $(\text{CH}_2)_3$
5-39 (xvi) 単結合 単結合 $(\text{CH}_2)_3$
5-40 (xvii) 単結合 単結合 $(\text{CH}_2)_3$
5-41 (xviii) 単結合 単結合 $(\text{CH}_2)_3$

5 - 7 (vii) single bond single bond CH_2
5 - 8 (viii) single bond single bond CH_2
5 - 9 (ix) single bond single bond CH_2
5 - 10 (x) single bond single bond CH_2
5 - 11 (xi) single bond single bond CH_2
5 - 12 (xii) single bond single bond CH_2
5 - 13 (xiii) single bond single bond CH_2
5 - 14 (xiv) single bond single bond CH_2
5 - 15 (xv) single bond single bond CH_2
5 - 16 (xvi) single bond single bond CH_2
5 - 17 (xvii) single bond single bond CH_2
5 - 18 (xviii) single bond single bond CH_2
5 - 19 (xix) single bond single bond CH_2
5 - 20 (xx) single bond single bond CH_2
5 - 21 (xxi) single bond single bond CH_2
5 - 22 (ii) single bond single bond $(\text{CH}_2)_{<\text{sub}>2}$
5 - 23 (v) single bond single bond $(\text{CH}_2)_{<\text{sub}>2}$
5 - 24 (i) single bond single bond $(\text{CH}_2)_{<\text{sub}>3}$
5 - 25 (ii) single bond single bond $(\text{CH}_2)_{<\text{sub}>3}$
5 - 26 (iii) single bond single bond $(\text{CH}_2)_{<\text{sub}>3}$
5 - 27 (iv) single bond single bond $(\text{CH}_2)_{<\text{sub}>3}$
5 - 28 (v) single bond single bond $(\text{CH}_2)_{<\text{sub}>3}$
5 - 29 (vi) single bond single bond $(\text{CH}_2)_{<\text{sub}>3}$
5 - 30 (vii) single bond single bond $(\text{CH}_2)_{<\text{sub}>3}$
5 - 31 (viii) single bond single bond $(\text{CH}_2)_{<\text{sub}>3}$
5 - 32 (ix) single bond single bond $(\text{CH}_2)_{<\text{sub}>3}$
5 - 33 (x) single bond single bond $(\text{CH}_2)_{<\text{sub}>3}$
5 - 34 (xi) single bond single bond $(\text{CH}_2)_{<\text{sub}>3}$
5 - 35 (xii) single bond single bond $(\text{CH}_2)_{<\text{sub}>3}$
5 - 36 (xiii) single bond single bond $(\text{CH}_2)_{<\text{sub}>3}$
5 - 37 (xiv) single bond single bond $(\text{CH}_2)_{<\text{sub}>3}$
5 - 38 (xv) single bond single bond $(\text{CH}_2)_{<\text{sub}>3}$
5 - 39 (xvi) single bond single bond $(\text{CH}_2)_{<\text{sub}>3}$
5 - 40 (xvii) single bond single bond $(\text{CH}_2)_{<\text{sub}>3}$
5 - 41 (xviii) single bond single bond $(\text{CH}_2)_{<\text{sub}>3}$

5-42 (iii) 単結合 CO CH₂
 5-43 (iv) 単結合 CO CH₂
 5-44 (iii) 単結合 CO (CH₂)₃
 5-45 (iv) 単結合 CO (CH₂)₃
 5-46 (iii) 単結合 CONH CH₂
 5-47 (iv) 単結合 CONH CH₂
 5-48 (iii) 単結合 CONH (CH₂)₃
 5-49 (iv) 単結合 CONH (CH₂)₃
 5-50 (i) CH₂ CONH 単結合
 5-51 (ii) CH₂ CONH 単結合
 5-52 (iii) CH₂ CONH 単結合
 5-53 (iv) CH₂ CONH 単結合
 5-54 (v) CH₂ CONH 単結合
 5-55 (vi) CH₂ CONH 単結合
 5-56 (vii) CH₂ CONH 単結合
 5-57 (viii) CH₂ CONH 単結合
 5-58 (ix) CH₂ CONH 単結合
 5-59 (x) CH₂ CONH 単結合
 5-60 (xi) CH₂ CONH 単結合
 5-61 (xii) CH₂ CONH 単結合
 5-62 (xiii) CH₂ CONH 単結合
 5-63 (xiv) CH₂ CONH 単結合
 5-64 (xv) CH₂ CONH 単結合
 5-65 (xvi) CH₂ CONH 単結合
 5-66 (xvii) CH₂ CONH 単結合
 5-67 (xviii) CH₂ CONH 単結合

5 - 42 (iii) single bond CO CH₂
 5 - 43 (iv) single bond CO CH₂
 5 - 44 (iii) single bond CO (CH₂) <sub>3
 5 - 45 (iv) single bond CO (CH₂) <sub>3
 5 - 46 (iii) single bond CONHC H₂
 5 - 47 (iv) single bond CONHC H₂
 5 - 48 (iii) single bond CONH (CH₂) <sub>3
 5 - 49 (iv) single bond CONH (CH₂) <sub>3
 5 - 50 (i) CH₂ CONH single bond
 5 - 51 (ii) CH₂ CONH single bond
 5 - 52 (iii) CH₂ CONH single bond
 5 - 53 (iv) CH₂ CONH single bond
 5 - 54 (v) CH₂ CONH single bond
 5 - 55 (vi) CH₂ CONH single bond
 5 - 56 (vii) CH₂ CONH single bond
 5 - 57 (viii) CH₂ CONH single bond
 5 - 58 (ix) CH₂ CONH single bond
 5 - 59 (x) CH₂ CONH single bond
 5 - 60 (xi) CH₂ CONH single bond
 5 - 61 (xii) CH₂ CONH single bond
 5 - 62 (xiii) CH₂ CONH single bond
 5 - 63 (xiv) CH₂ CONH single bond
 5 - 64 (xv) CH₂ CONH single bond
 5 - 65 (xvi) CH₂ CONH single bond
 5 - 66 (xvii) CH₂ CONH single bond
 5 - 67 (xviii) CH₂ CONH single bond

5-68	(i)				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
5 - 68	—	i)				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
5-69	(i	i				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
5 - 69	—	i	i				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
5-70	(i	i				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
5 - 70	—	i	i				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂

5-71	(i	v)			(CH2)2	CONH	CH2
5-71	—	i	v)			(CH2)2	CONH	CH2
5-72	(v)			(CH2)2	CONH	CH2
5-72	—	v)			(CH2)2	CONH	CH2
5-73	(v	i			(CH2)2	CONH	CH2
5-73	—	v	i			(CH2)2	CONH	CH2
5-74	(v	i			(CH2)2	CONH	CH2
5-74	—	v	i			(CH2)2	CONH	CH2
5-75	(v	i			(CH2)2	CONH	CH2
5-75	—	v	i			(CH2)2	CONH	CH2
5-76	(i	x)			(CH2)2	CONH	CH2
5-76	—	i	x)			(CH2)2	CONH	CH2
5-77	(x)			(CH2)2	CONH	CH2
5-77	—	x)			(CH2)2	CONH	CH2
5-78	(x	i			(CH2)2	CONH	CH2
5-78	—	x	i			(CH2)2	CONH	CH2
5-79	(x	i			(CH2)2	CONH	CH2
5-79	—	x	i			(CH2)2	CONH	CH2
5-80	(x	i			(CH2)2	CONH	CH2
5-80	—	x	i			(CH2)2	CONH	CH2
5-81	(x	i	v)		(CH2)2	CONH	CH2
5-81	—	x	i	v)		(CH2)2	CONH	CH2
5-82	(x	v)			(CH2)2	CONH	CH2
5-82	—	x	v)			(CH2)2	CONH	CH2

5-83	(x	v				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
5-83	—	x	v				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
5-84	(x	v				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
5-84	—	x	v				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
5-85	(x	v				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
5-85	—	x	v				(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂

上 記 表 1-5 に お い て 、 好 適 に は 、 化
 1-1,1-2,1-3,1-4,1-5,1-9,1-13,1-14,1-15,1-16,1-17,1-18,1-20,1-23,1-41,1-42,2-2,2-3,2-4,2-5,3-2,3-3,3-4,3-5,4-2,4-3,4-4,4-5,5-2,5-3,5-4,5-
 および 5-42 の化合物を挙げることができ、さらに好適には、化合物番号 1-2,1-3,1-4,1-5,1-41,1-42,2-2,2-5,3-2,3-5,4-2,4-5,5-2,5-5,5-4
 ができ、特に好適には、

化合物番号 1-2:4-(2,3-ジヒドロベンゾ[de]イソキノリン-1-オン-2-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド、

compound number 1- 2: 4- (2 and 3 -dihydro benzo [de] isoquinoline -1- on -2- yl) methyl-N- (2 -amino phenyl) benzamide、

化合物番号 1-5:4-(1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン-1-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド、

compound number 1- 5: 4- (1 H-benzo [cd] indole -2- on -1- yl) methyl-N- (2 -amino phenyl) benzamide、

化合物番号 1-41:4-(2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2-イル)カルボニルアミノメチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド、

compound number 1- 41: 4- (2 and 3 -dihydro-1H-benzo [de] isoquinoline -2- yl) carbonyl aminomethyl-N- (2 -amino phenyl) benzamide、

化合物番号 1-42:4-(1,2-ジヒドロベンゾ[cd]インドール-1-イル)カルボニルアミノメチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド、

compound number 1- 42: 4- (1 and 2 -dihydro benzo [cd] indole -1- yl) carbonyl aminomethyl-N- (2 -amino phenyl) benzamide、

化合物番号 2-2:2-(2,3-ジヒドロベンゾ[de]イソキノリン-1-オン-2-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ピリジン-5-カルボキサミド、

compound number 2- 2: 2- (2 and 3 -dihydro benzo [de] isoquinoline -1- on -2- yl) methyl-N- (2 -amino phenyl) pyridine-5-carboxamide、

化合物番号 2-5:2-(1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン-1-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ピリジン-5-カルボキサミドである。

It is a compound number 2- 5: 2- (1 H-benzo [cd] indole -2- on -1- yl) methyl-N- (2 -amino phenyl) pyridine-5-carboxamide.

【0043】

【0043】

【発明の実施の形態】

【Embodiment of the Invention】

本発明の化合物は、以下の A 法乃至 F 法により製造することができる。

It can produce compound of this invention, with method A to method F below.

【0044】

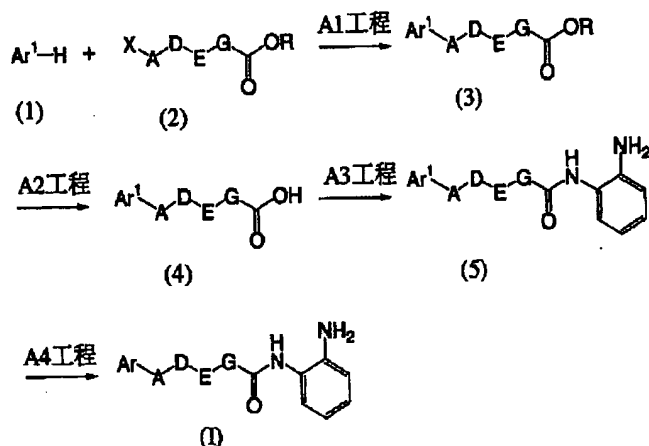
【0044】

下記反応式において、 Ar^1 は、前述の Ar と同じか又は保護された Ar 基を示し、 X は、ハロゲン原子を示し、 P^1 はアミノ基の保護基を示し、 R は水素原子又は C1-6 アルキル基を示し、 A 、 D 、 E 及び G は前述と同意義を示す。

[A 法] 本方法は、本発明の化合物(I)を製造する方法である。

[0045]

[化 15]



[0046]

(第 A1 工程) 本工程は、式(1)で表される化合物(以下、「化合物(1)」という)から、化合物(3)を製造する工程であり、溶媒中、塩基の存在下、化合物(1)とハライド(2)を反応させることにより達成される。

[0047]

溶媒としては、ジメチルホルムアミド等のアミド類;テトラヒドロフラン等のエーテル類;ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類などを使用することができる。

[0048]

塩基としては、水素化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基類;N-メチルモルホリン等の有機塩基類を使用することができる。

[0049]

反応温度は、0 deg C から 100 deg C、好適には室温であり、反応時間は、30分から1日である。

[0050]

In below-mentioned reaction scheme, Ar^1 same as aforementioned Ar or shows Ar group which is protected, X shows the halogen atom, P^1 shows protecting group of amino group, R shows the hydrogen atom or C1- 6 alkyl group, A 、 D 、 E and G show same meaning as earlier description.

[method A] This method is method which produces compound (I) of this invention.

[0045]

[Chemical Formula 15]

[0046]

(A1 step) this process, from compound (Below, "compound (1)" with you say) which is displayed with Formula (1), with step which produces compound (3), in solvent and under existing of base, compound (1) with is achieved halide (2) by reacting.

[0047]

As solvent, dimethylformamide or other amides; tetrahydrofuran or other ethers; dichloromethane or other halogenated hydrocarbons etc can be used.

[0048]

As base, sodium hydride, potassium carbonate or other inorganic base; N- methylmorpholine or other organic bases can be used.

[0049]

As for reaction temperature, from 0 deg C with room temperature, as for reaction time, it is 1 day 100 deg C, ideally from 30 min.

[0050]

反応終了後、反応溶液を水に加えて反応を停止し、水と混和しない有機溶媒を加えて抽出し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、濃縮させることにより目的化合物を得ることができる。

また、必要に応じて、再結晶又はカラムクロマトグラフィー等により精製することもできる。

(第 A2 工程)本工程は、R が C1-6 アルキル基である場合に、化合物(3)を加水分解して、カルボン酸化合物(4)を製造する工程であり、溶媒中、化合物(3)を塩基又は酸で処理することにより達成される。

【0051】

塩基で加水分解する場合の溶媒としては、例えば、ジオキサン、テトラヒドロフランのようなエーテル類;メタノールのようなアルコール類等の有機溶媒若しくは水又はこれらの混合溶媒などを挙げることができ、好適には、有機溶媒と水の混合溶媒である。

【0052】

酸で加水分解する場合の溶媒としては、例えば、酸として塩酸を使用する場合には、ジオキサンのようなエーテル類;メタノールのようなアルコール類又はこれらの混合溶媒などを挙げることができ、酸としてトリフルオロ酢酸を使用する場合には、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類などを使用することができる。

【0053】

塩基としては、水素化ナトリウム、水素化リチウムのような無機塩基を使用することができる。

【0054】

酸としては、塩酸のような無機酸類;トリフルオロ酢酸のような有機酸類を使用することができる。

【0055】

反応温度は、室温から 100 deg C、好適には室温であり、反応時間は 1 時間から 1 日である。

【0056】

塩基で加水分解した場合には、反応終了後、反応溶液を希塩酸で酸性とした後、生じた沈殿をろ過することにより目的化合物を得ることができる。

また、必要に応じて有機溶媒を加えて抽出し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、濃縮させることにより、目的化合物を精製することができる。

It can stop reaction after reaction termination, reaction solution in addition to the water, it can extract including organic solvent which does not mix with the water, it can acquire target compound by after drying, concentrating with such as anhydrous magnesium sulfate.

In addition, it is possible also to refine with according to need, recrystallization or column chromatography etc.

(A2 step) this process, when R is C1- 6 alkyl group, hydrolysis doing compound (3), with step which produces carboxylic acid chemical compound (4), is achieved in solvent, by treating compound (3) with base or acid.

【0051】

alcohols or other organic solvent or water or these mixed solvent etc like ethers; methanol like the for example dioxane, tetrahydrofuran as solvent when hydrolysis it does with base, are listed, it is possible, ideally, it is a mixed solvent of organic solvent and the water.

【0052】

When hydrochloric acid is used as solvent when hydrolysis it does, as the for example acid with acid, alcohols like ethers; methanol like dioxane or these mixed solvent etc are listed, it is possible, when trifluoroacetic acid is used as acid, it can use dichloromethane or other halogenated hydrocarbons etc.

【0053】

As base, inorganic base like sodium hydride, lithium hydride can be used.

【0054】

As acid, organic acids like inorganic acid; trifluoroacetic acid like hydrochloric acid can be used.

【0055】

As for reaction temperature, from room temperature with room temperature, as for reaction time it is 1 day 100 deg C, ideally from 1 hour.

【0056】

When hydrolysis it does with base, target compound can be acquired after reaction termination, reaction solution after making acidic with dilute hydrochloric acid, by filtering precipitation which it occurs.

In addition, it can extract including according to need organic solvent, it can refine the target compound by after drying, concentrating with such as anhydrous magnesium sulfate.

る。

更に、必要に応じて、再結晶等によっても精製することができる。

【0057】

また、酸で加水分解した場合には、反応終了後、反応溶液を濃縮後、溶媒で洗浄し、必要に応じて再結晶を行うことにより目的化合物を得ることができる。

(第 A3 工程)本工程は、化合物(4)とフェニレンジアミンを縮合して、アミド化合物(5)を製造する工程であり、溶媒中、塩基及び縮合剤の存在下で、化合物(4)をフェニレンジアミンと反応させることにより達成される。

【0058】

溶媒としては、ジメチルホルムアミド等のアミド類、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類などを使用することができる。

【0059】

塩基としては、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン等を使用することができる。

【0060】

縮合剤としては、水溶性カルボジイミド(WSC)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)などを使用することができ、必要に応じて N-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の活性化エステル化剤を併わせて使用することができる。

【0061】

反応温度は、0 deg C から 100 deg C、好適には室温であり、反応時間は、1 時間から 1 日である。

【0062】

目的の化合物は、反応終了後、例えば、反応溶液を水に加えて反応を停止し、水と混和しない有機溶媒を加えて抽出し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、濃縮させて得ることができる。

また、必要に応じて、再結晶又はカラムクロマトグラフィー等により精製することもできる。

(第 A4 工程)本工程は、Ar¹ が保護された Ar 基である場合に、化合物(5)から保護基を除去して、化合物(6)を製造する工程である。

【0063】

1 保護基が 2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基(SEM)等のシリル系保護基の場合化合物(5)

Furthermore, it can refine even with according to need, recrystallization etc.

【0057】

In addition, when hydrolysis it does with acid, after reaction termination, reaction solution after concentrating, can be washed with solvent, target compound can be acquired by doing according to need recrystallization.

(A3 step) this process, compound (4) with condensing phenylenediamine, with step which produces amide compound (5), in solvent, under existing of base and condensing agent, is achieved compound (4) by reacting with phenylenediamine.

【0058】

As solvent, dimethylformamide or other amides; dichloromethane or other halogenated hydrocarbons etc can be used.

【0059】

As base, N- methylmorpholine、 diisopropyl ethylamine etc can be used.

【0060】

As condensing agent, water solubility carbodiimide (WSC), uses dicyclohexyl carbodiimide (DCC) etc to be possible, according to need N- hydroxybenzotriazole or other activated ester conversion medicine can be used together.

【0061】

As for reaction temperature, from 0 deg C with room temperature, as for reaction time, it is 1 day 100 deg C, ideally from 1 hour.

【0062】

compound of objective can stop reaction after reaction termination, for example reaction solution in addition to water, can extract including organic solvent which does not mix with water, after drying, can concentrate with such as anhydrous magnesium sulfate and can acquire.

In addition, it is possible also to refine with according to need, recrystallization or column chromatography etc.

(A4 step) this process when it is a Ar group where Ar¹ is protected, removing protecting group from compound (5), is step which produces compound (6).

【0063】

When 1 protecting group 2 - it is a (trimethylsilyl) ethoxymethyl group (SEM) or other silyl protecting group, it

を、溶媒中、酸で処理することにより達成される。

【0064】

酸としては、塩酸のような無機酸類;トリフルオロ酢酸のような有機酸類を使用することができる。

【0065】

溶媒としては、酸として塩酸等を使用する場合には、ジオキサンのようなエーテル類;メタノールのようなアルコール類又はそれらの混合溶媒などを使用することができ、酸としてトリフルオロ酢酸等を使用する場合には、ジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素類等を使用することができる。

【0066】

2 保護基がベンジルオキシメチル基(BOM)等の場合化合物(5)を、溶媒中、水素の存在下、接触還元することにより達成される。

【0067】

溶媒としては、メタノールなどのアルコール類;酢酸エチルなどのエステル類などを使用することができる。

【0068】

触媒としては、10%パラジウム-炭素、5%パラジウム-アルミナ、酸化白金等を使用することができる。

【0069】

反応温度は、0 deg C から 60 deg C、好適には室温であり、反応時間は 30 分から 1 日である。

【0070】

反応終了後、触媒をろ過により除去し、濃縮することにより目的化合物を得ることができる。

また、必要に応じて、再結晶又はカラムクロマトグラフィーにより、精製することもできる。

[B 法]本方法は、A 法において用いる化合物(3)を別途合成する方法である。

【0071】

【化 16】

is achieved the compound (5), in solvent, by treating with acid.

【0064】

As acid, organic acids like inorganic acid; trifluoroacetic acid like hydrochloric acid can be used.

【0065】

When hydrochloric acid etc is used as solvent, as acid, alcohols like ethers; methanol like dioxane or uses those mixed solvent etc to be possible, when trifluoroacetic acid etc is used as acid, halogenated hydrocarbons etc like dichloromethane can be used.

【0066】

2 protecting group in case of benzyloxy methyl group (BOM) or other it is achieved compound (5), in solvent and under existing of hydrogen, by catalytic reduction doing.

【0067】

As solvent, methanol or other alcohols; ethylacetate or other esters etc can be used.

【0068】

As catalyst, 10% palladium-carbon, 5% palladium-alumina, platinum oxide etc can be used.

【0069】

As for reaction temperature, from 0 deg C with room temperature, as for reaction time it is 1 day 60 deg C, ideally from 30 min.

【0070】

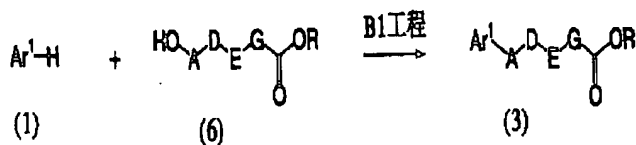
After reaction termination, catalyst can be removed with filtration, target compound can be acquired by concentrating.

In addition, it is possible also to refine with according to need, recrystallization or the column chromatography.

[method B] This method is method which synthesizes compound (3) which is used in method A separately.

【0071】

[Chemical Formula 16]



【0072】

(第 B1 工程)本工程は、化合物(1)と化合物(6)を縮合して化合物(3)を製造する工程であり、溶媒中、縮合剤及び塩基の存在下、化合物(1)と化合物(6)を反応させることにより達成される。

【0073】

使用される溶媒としては、ジメチルホルムアミド等のアミド類;ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類などを挙げることができる。

【0074】

使用される縮合剤としては、水溶性カルボジイミド(WSC)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)等を使用することができ、必要に応じてN-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の活性化エステル化剤を併わせて使用することができる。

【0075】

使用される塩基としては、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基類を使用することができる。

【0076】

反応温度は、0 deg C から 100 deg C、好適には室温であり、反応時間は1時間から1日である。

【0077】

反応終了後、反応溶液を水に加えて反応を停止し、水と混和しない有機溶媒を加えて抽出し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、濃縮させることにより目的化合物を得ることができる。

また、必要に応じて、再結晶又はカラムクロマトグラフィー等により精製することもできる。

[C 法]本方法は、式(I)で表される化合物においてAが単結合でありDが-CONH-基である化合物(1a)を製造するために、A法において使用される化合物(3a)を製造する方法である。

【0078】

【化 17】

【0072】

(B1 step) this process, compound (1) with condensing compound (6), with the step which produces compound (3), in solvent, under existing of the condensing agent and base, compound (1) with is achieved compound (6) by reacting.

【0073】

dimethylformamide or other amides; dichloromethane or other halogenated hydrocarbons etc can be listed as solvent which is used.

【0074】

water solubility carbodiimide (WSC), uses dicyclohexyl carbodiimide (DCC) etc as condensing agent which is used, to be possible, according to need N- hydroxybenzotriazole or other activated ester conversion medicine can be used together.

【0075】

N- methylmorpholine、 diisopropyl ethylamine or other organic bases can be used as base which is used.

【0076】

As for reaction temperature, from 0 deg C with room temperature, as for reaction time it is 1 day 100 deg C, ideally from 1 hour.

【0077】

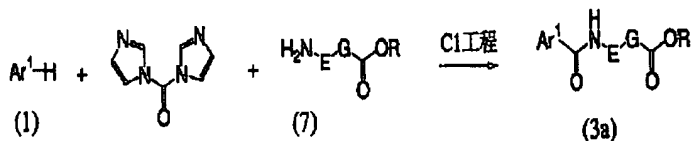
It can stop reaction after reaction termination, reaction solution in addition to the water, it can extract including organic solvent which does not mix with the water, it can acquire target compound by after drying, concentrating with such as anhydrous magnesium sulfate.

In addition, it is possible also to refine with according to need、 recrystallization or column chromatography etc.

[method C] As for this method, A being single bond, in compound which is displayed with Formula (I) D -CONH- group is method which produces compound (3 a) which is used in order to produce compound (1a) which is, in method A.

【0078】

【Chemical Formula 17】



【0079】

(第 C1 工程)本工程は、化合物(1)、カルボジイミダゾール(CDI)及び化合物(7)を縮合して、化合物(3a)を製造する工程であり、溶媒中、塩基の存在下、化合物(1)又は化合物(7)とカルボジイミダゾールを反応させ、次いで化合物(7)又は化合物(1)を反応させることにより達成される。

【0080】

溶媒としては、テトラヒドロフラン等のエーテル類などを使用することができる。

【0081】

塩基としては、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等の有機塩基類を使用することができる。

【0082】

また、本工程の2つの反応は、通常1つの反応液中で行われ、反応温度は0 deg C から60 deg C、好適には室温であり、反応時間は、前半は30分から5時間、後半は30分から1日である。

【0083】

反応終了後、反応溶液を水に加えて反応を停止し、水と混和しない有機溶媒を加えて抽出し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、濃縮させることにより目的化合物を得ることができる。

また、必要に応じて、再結晶又はカラムクロマトグラフィー等により精製することもできる。

[D 法]本方法は、式(I)で表される化合物において D が-CONH-基である化合物(Ib)を製造するために、A 法において使用される化合物(3b)を製造する方法である。

【0084】

【化 18】

【0079】

(C1 step) this process, compound (1), carbo diimidazole (CDI) and condensing compound (7), with step which produces compound (3 a), in solvent and under existing of base, compound (1) or compound (7) with carbo diimidazole reacting, next compound (7) or is achieved compound (1) by reacting.

【0080】

As solvent, tetrahydrofuran or other ethers etc can be used.

【0081】

As base, triethylamine, N- methylmorpholine or other organic bases can be used.

【0082】

In addition, 2 reactions of this process are usually done in reaction mixture of one, as for reaction temperature from 0 deg C with room temperature , as for the reaction time, as for first half from 30 min as for 5 hours, last half it is 1 day 60 deg C, ideally from 30 min.

【0083】

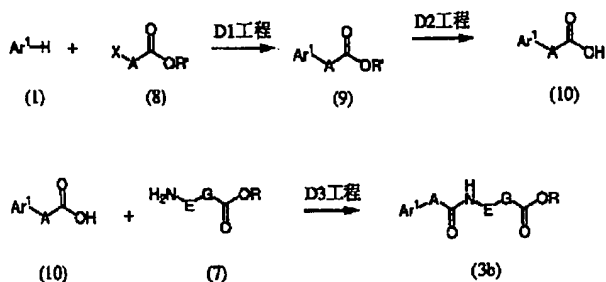
It can stop reaction after reaction termination, reaction solution in addition to the water, it can extract including organic solvent which does not mix with the water, it can acquire target compound by after drying, concentrating with such as anhydrous magnesium sulfate.

In addition, it is possible also to refine with according to need, recrystallization or column chromatography etc.

[Method D] As for this method, D -CONH- group is method which produces the compound (3 b) which is used in order to produce compound (Ib) which is, in method A in compound which is displayed with Formula (I).

【0084】

【Chemical Formula 18】



【0085】

(第 D1 工程)本工程は、化合物(1)をアルキル化して化合物(9)を製造する工程であり、溶媒中、塩基の存在下化合物(1)にハロゲン化物(8)を反応させることにより達成される。

【0086】

溶媒としては、ジメチルホルムアミドのようなアミド類、テトラヒドロフランのようなエーテル類等を使用することができる。

【0087】

塩基としては、炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基類を使用することができる。

【0088】

反応温度は0 deg C から 100 deg C、好適には室温であり、反応時間は1時間から1日である。

【0089】

反応終了後、反応溶液を水に加えて反応を停止し、水と混和しない有機溶媒を加えて抽出し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、濃縮させることにより目的化合物を得ることができる。

また、必要に応じて、再結晶又はカラムクロマトグラフィー等により精製することもできる。

(第 D2 工程)本工程は、エステル化合物(9)を加水分解してカルボン酸化合物(10)を得る工程であり、第 A2 工程と同様にして達成される。

(第 D3 工程)本工程は、カルボン酸化合物(10)とアミン化合物(7)からアミド化合物(3b)を製造する工程であり、溶媒中、カルボン酸化合物(10)に活性化剤を作用させてカルボキシル基を活性化した後、溶媒中、塩基の存在下、アミン化合物と反応させることにより達成される。

【0090】

カルボキシル基の活性化剤としては、オキサリ

【0085】

(D1 step) this process, alkylation doing compound (1), with step which produces compound (9), in solvent and under existing of base is achieved halide (8) to compound (1) by reacting.

【0086】

As solvent, ethers etc like amides; tetrahydrofuran like dimethylformamide can be used.

【0087】

As base, potassium carbonate, sodium hydride or other inorganic base can be used.

【0088】

As for reaction temperature from 0 deg C with room temperature, as for reaction time it is 1 day 100 deg C, ideally from 1 hour.

【0089】

It can stop reaction after reaction termination, reaction solution in addition to the water, it can extract including organic solvent which does not mix with the water, it can acquire target compound by after drying, concentrating with such as anhydrous magnesium sulfate.

In addition, it is possible also to refine with according to need, recrystallization or column chromatography etc.

(D2 step) this process, hydrolysis doing ester compound (9), with step which obtains carboxylic acid chemical compound (10), is achieved in same way as A2 step.

(D3 step) this process, carboxylic acid chemical compound (10) with with step which produces amide compound (3 b) from amine compound (7), in solvent, activator operating carboxylic acid chemical compound (10), after activating carboxyl group, is achieved in solvent and under existing of base, by reacting with amine compound.

【0090】

As activator of carboxyl group, when uses condensing agent

クロリド、チオニルクロリドのようなハロゲン化剤;水溶性カルボジイミド(WSC)のような縮合剤を使用することができ、縮合剤を使用する場合には、必要に応じて N-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の活性化エステル化剤を併わせて使用することができる。

[0091]

カルボキシル基の活性化に使用する溶媒としては、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類;ジメチルホルムアミド等のアミド類などを挙げることができる。

[0092]

活性化剤として、縮合剤を使用した場合には本工程の二つの反応は通常 1 つの反応液中で行われる。

[0093]

ハロゲン化剤を使用した場合には溶媒及びハロゲン化剤を除去した後アミンと反応させる。

[0094]

アミンとの反応に使用する溶媒としては、活性化剤が縮合剤の場合、ジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素類;ジメチルホルムアミド等のアミド類などを挙げることができ、活性化剤がハロゲン化剤の場合、R が H の時は水が挙げられ、R がアルキル基の時はジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類などを挙げることができる。

[0095]

アミンとの反応に使用する塩基としては、活性化剤が縮合剤の場合、トリエチルアミン、N-メチルモルホリンのような有機塩基類を挙げることができ、活性化剤がハロゲン化剤の場合、R が H の時は水酸化ナトリウム等の無機塩基類、R がアルキル基の時は N-メチルモルホリン等の有機塩基類を挙げることができる。

[0096]

反応温度は 0 deg C から 100 deg C、好適には室温であり、反応時間は 30 分から 1 日である。

[0097]

反応終了後、反応溶液を水に加えて反応を停止し、水と混和しない有機溶媒を加えて抽出し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、濃縮させることにより目的化合物を得ることができる。

like halogenating agent; water solubility carbodiimide (WSC) like oxa Lu chloride、thionyl chloride to be possible, uses condensing agent, according to need N-hydroxybenzotriazole or other activated ester conversion medicine can be used together.

[0091]

dichloromethane or other halogenated hydrocarbons; dimethylformamide or other amides etc can be listed as solvent which is used for theactivation of carboxyl group.

[0092]

As activator, when condensing agent is used, reaction of two of the this process is usually done in reaction mixture of one.

[0093]

When halogenating agent is used, after removing solvent and halogenating agent, it reacts with amine.

[0094]

When activator is condensing agent as solvent which is used for thereaction with amine, halogenated hydrocarbons; dimethylformamide or other amides etc like dichloromethane is listed, when it is possible, when activator halogenating agent is when, R is H, it can list water, R is alkyl group, dichloromethane or other halogenated hydrocarbons etc can be listed.

[0095]

When activator is condensing agent as base which is used for thereaction with amine, organic bases like triethylamine、N-methylmorpholine is listed, it is possible, when activator is halogenating agent, when R is the H, when sodium hydroxide or other inorganic base and R are alkyl group, it can list the N- methylmorpholine or other organic bases.

[0096]

As for reaction temperature from 0 deg C with room temperature, as for reaction time it is 1 day 100 deg C, ideally from 30 min.

[0097]

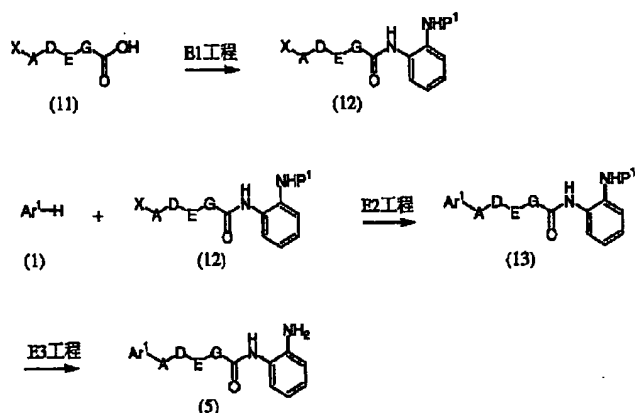
It can stop reaction after reaction termination, reaction solution in addition to thewater, it can extract including organic solvent which does not mix with thewater, it can acquire target compound by after drying, concentrating withsuch as anhydrous magnesium sulfate.

また、必要に応じて、再結晶又はカラムクロマトグラフィー等により精製することもできる。

[E 法]本方法は、A 法において使用される化合物(5)を別途製造する方法である。

[0098]

[化 19]



[0099]

(第 E1 工程)本工程は、カルボン酸化合物(11)とフェニレンジアミンからアミド化合物(12)を製造する工程であり、溶媒中、塩基及び縮合剤の存在下、カルボン酸化合物(11)と一つのアミノ基が保護されたフェニレンジアミンを反応させることにより達成される。

[0100]

溶媒としては、ジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素類、ジメチルホルムアミド等のアミド類などを使用することができる。

[0101]

塩基としては、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基類を使用することができる。

[0102]

縮合剤としては、水溶性カルボジイミド(WSC)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DDC)等を使用することができ、必要に応じて N-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の活性化エステル化剤を併わせて使用することができる。

[0103]

反応温度は 0 deg C から 100 deg C、好適には室温であり、反応時間は 1 時間から 1 日である。

In addition, it is possible also to refine with according to need, recrystallization or column chromatography etc.

[Method E] This method is method which produces compound (5) which is used in method A separately.

[0098]

[Chemical Formula 19]

[0099]

(E1 step) this process, carboxylic acid chemical compound (11) with with step which produces amide compound (12) from phenylenediamine, in solvent, under existing of base and condensing agent, carboxylic acid chemical compound (11) with is achieved phenylenediamine where amino group of one is protected by reacting.

[0100]

As solvent, halogenated hydrocarbons; dimethylformamide or other amides etc like dichloromethane can be used.

[0101]

As base, N- methylmorpholine, diisopropyl ethylamine or other organic bases can be used.

[0102]

As condensing agent, water solubility carbodiimide (WSC), uses dicyclohexyl carbodiimide (DDC) etc to be possible, according to need N- hydroxybenzotriazole or other activated ester conversion medicine can be used together.

[0103]

As for reaction temperature from 0 deg C with room temperature , as for reaction time it is 1 day 100 deg C, ideally from 1 hour

[0104]

反応終了後、反応溶液を水に加えて反応を停止し、水と混和しない有機溶媒を加えて抽出し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、濃縮させることにより目的化合物を得ることができる。

また、必要に応じて、再結晶又はカラムクロマトグラフィー等により精製することもできる。

(第 E2 工程)本工程は、化合物(1)をハロゲン化物(12)でアルキル化して、化合物(13)を製造する工程であり、第 A1 工程と同様にして達成される。

(第 E3 工程)本工程は、化合物(13)の窒素原子から保護基を除去して、化合物(5)を製造する工程である。

[0105]

1 保護基が t-ブトキシカルボニル基(Boc)等の場合

化合物(13)を、溶媒中、酸で処理することにより達成される。

[0106]

酸としては、塩酸のような無機酸類;トリフルオロ酢酸のような有機酸類を使用することができる。

[0107]

溶媒としては、酸として塩酸等を使用する場合には、ジオキサンのようなエーテル類;メタノールのようなアルコール類又はそれらの混合溶媒などを使用することができ、酸としてトリフルオロ酢酸等を使用する場合には、ジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素類を使用することができる。

[0108]

2 保護基がベンジロキシカルボニル基(Z)等の場合

化合物(13)を、溶媒中、水素の存在下、接触還元することにより達成される。

[0109]

溶媒としては、メタノールなどのアルコール類;酢酸エチルなどのエステル類などを使用することができる。

[0110]

触媒としては、10%パラジウム-炭素、5%パラジ

ideally from 1 hour.

[0104]

It can stop reaction after reaction termination, reaction solution in addition to the water, it can extract including organic solvent which does not mix with the water, it can acquire target compound by after drying, concentrating with such as anhydrous magnesium sulfate.

In addition, it is possible also to refine with according to need, recrystallization or column chromatography etc.

(E2 step) this process, alkylation doing compound (1) with halide (12), with the step which produces compound (13), is achieved in same way as the A1 step.

(E3 step) this process, removing protecting group from nitrogen atom of compound (13), is step which produces compound (5).

[0105]

1 protecting group t-butoxycarbonyl group (Boc) or other when

It is achieved compound (13), in solvent, by treating with acid.

[0106]

As acid, organic acids like inorganic acid; trifluoroacetic acid like hydrochloric acid can be used.

[0107]

When hydrochloric acid etc is used as solvent, as acid, alcohols like ethers; methanol like dioxane or uses those mixed solvent etc to be possible, when trifluoroacetic acid etc is used as acid, halogenated hydrocarbons etc like dichloromethane can be used.

[0108]

2 protecting group benzyloxycarbonyl group (Z) or other when

It is achieved compound (13), in solvent and under existing of the hydrogen, by catalytic reduction doing.

[0109]

As solvent, methanol or other alcohols; ethylacetate or other esters etc can be used.

[0110]

As catalyst, 10% palladium-carbon, 5% palladium-alumina,

ウム-アルミナ、酸化白金等を使用することができる。

【0111】

反応温度は 0 deg C から 60 deg C、好適には室温であり、反応時間は 30 分から 1 日である。

【0112】

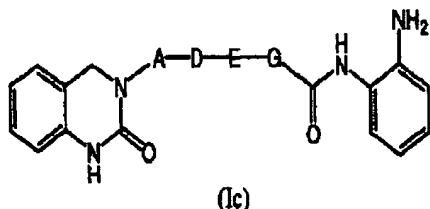
反応終了後、触媒をろ過により除去し、濃縮することにより目的化合物を得ることができる。

また、必要に応じて、再結晶又はカラムクロマトグラフィーにより、精製することもできる。

[F 法]本方法は、下記化合物(Ic)

【0113】

【化 20】

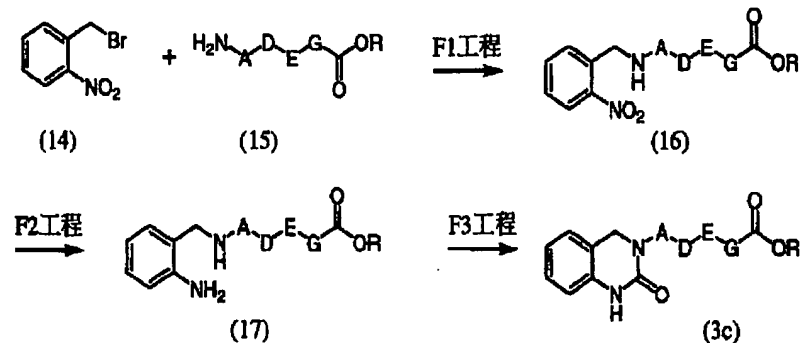


【0114】

を製造するために、A 法において使用される中間体(3c)を製造する方法である。

【0115】

【化 21】



【0116】

(第 F1 工程)本工程は、化合物(14)を化合物(15)でアルキル化して、化合物(16)を製造する工程であり、溶媒中、塩基の存在下、化合物(14)に

platinum oxide etc can be used.

【0111】

As for reaction temperature from 0 deg C with room temperature, as for reaction time it is 1 day 60 deg C, ideally from 30 min.

【0112】

After reaction termination, catalyst can be removed with filtration, target compound can be acquired by concentrating.

In addition, it is possible also to refine with according to need, recrystallization or the column chromatography.

[method F] As for this method, below-mentioned compound (Ic)

【0113】

[Chemical Formula 20]

【0114】

It is a method which produces intermediate (3 c) which is used in order to produce, in method A.

【0115】

[Chemical Formula 21]

【0116】

(F1 step) this process, alkylation doing compound (14) with compound (15), with the step which produces compound (16), in solvent and under existing of base, is achieved compound

化合物(15)を反応させることにより達成される。

[0117]

溶媒としては、ジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素類;ジメチルホルムアミドのようなアミド類;テトラヒドロフランのようなエーテル類等を使用することができる。

[0118]

塩基としては、N-メチルモルホリンのような有機塩基類;水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基類等を使用することができる。

[0119]

反応温度は、0 deg C から 100 deg C、好適には室温であり、反応時間は、30 分から 1 日である。

[0120]

反応終了後、反応溶液を水に加えて反応を停止し、水と混和しない有機溶媒を加えて抽出し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、濃縮させることにより目的化合物を得ることができる。

また、必要に応じて、再結晶又はカラムクロマトグラフィー等により精製することもできる。

(F2 工程)本工程は、化合物(16)を還元して化合物(17)を製造する工程であり、溶媒中、水素の存在下、接触還元することにより達成される。

[0121]

溶媒としては、メタノールなどのアルコール類;酢酸エチルなどのエステル類などを使用することができる。

[0122]

触媒としては、10%パラジウム-炭素、5%パラジウム-アルミナ、酸化白金等を使用することができる。

[0123]

反応温度は 0 deg C から 60 deg C、好適には室温であり、反応時間は 30 分から 1 日である。

[0124]

反応終了後、触媒をろ過により除去し、濃縮することにより目的化合物を得ることができる。

また、必要に応じて、再結晶又はカラムクロマトグラフィーにより、精製することもできる。

(15) to compound (14) by reacting.

[0117]

As solvent, ethers etc like amides; tetrahydrofuran like halogenated hydrocarbons; dimethylformamide like the dichloromethane can be used.

[0118]

As base, organic bases; sodium hydride, potassium carbonate or other inorganic base like N- methylmorpholine etc can be used.

[0119]

As for reaction temperature, from 0 deg C with room temperature, as for reaction time, it is 1 day 100 deg C, ideally from 30 min.

[0120]

It can stop reaction after reaction termination, reaction solution in addition to the water, it can extract including organic solvent which does not mix with the water, it can acquire target compound by after drying, concentrating with such as anhydrous magnesium sulfate.

In addition, it is possible also to refine with according to need, recrystallization or column chromatography etc.

(F2 step) this process, reducing compound (16), with step which produces the compound (17), is achieved in solvent and under existing of hydrogen, by catalytic reduction doing.

[0121]

As solvent, methanol or other alcohols; ethylacetate or other esters etc can be used.

[0122]

As catalyst, 10% palladium-carbon, 5% palladium-alumina, platinum oxide etc can be used.

[0123]

As for reaction temperature from 0 deg C with room temperature, as for reaction time it is 1 day 60 deg C, ideally from 30 min.

[0124]

After reaction termination, catalyst can be removed with filtration, target compound can be acquired by concentrating.

In addition, it is possible also to refine with according to need, recrystallization or the column chromatography.

(第 F3 工程)本工程は、化合物(17)を環化して、化合物(3c)を得る工程であり、溶媒中、塩基の存在下、化合物(17)とカルボニルジイミダゾールを反応させることにより達成される。

[0125]

溶媒としては、ジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素類;テトラヒドロフランのようなエーテル類;ベンゼンなどの芳香族炭化水素類等を使用することができる。

[0126]

塩基としては、ピリジン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミンなどの有機塩基類を使用することができる。

[0127]

反応温度は 0 deg C から 60 deg C、好適には室温であり、反応時間は、1 時間から 1 日である。

[0128]

反応終了後、反応溶液を水に加えて反応を停止し、水と混和しない有機溶媒を加えて抽出し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、濃縮させることにより目的化合物を得ることができる。

また、必要に応じて、再結晶又はカラムクロマトグラフィー等により精製することもできる。

[0129]

このようにして得られた化合物(I)は、溶媒中、薬理上許容される酸を加えることによって薬理上許容される塩に変換することができる。

[0130]

使用される溶媒は特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンのような芳香族炭化水素類;ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類;エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類;酢酸エチルのようなエステル類;メタノール、エタノールのようなアルコール類;アセトンのようなケトン類;アセトニトリルのようなニトリル類;ヘキサン、シクロヘキサンのような炭化水素類又はそれらの混合物を挙げることができる。

[0131]

使用される酸は、薬理上許容されるものであればよく、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸のような無機酸類;酢酸、フマル酸、マレイン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、クエン酸、リンゴ

(F3 step) this process, cyclization doing compound (17), with step which obtains compound (3 c), in solvent and under existing of base, compound (17) with is achieved carbonyl diimidazole by reacting.

[0125]

As solvent, ethers; benzene or other aromatic hydrocarbons etc like halogenated hydrocarbons; tetrahydrofuran like dichloromethane can be used.

[0126]

As base, pyridine, N- methylmorpholine, triethylamine or other organic bases can be used.

[0127]

As for reaction temperature from 0 deg C with room temperature , as for reaction time, it is 1 day 60 deg C, ideally from 1 hour.

[0128]

It can stop reaction after reaction termination, reaction solution in addition to the water, it can extract including organic solvent which does not mix with the water, it can acquire target compound by after drying, concentrating with such as anhydrous magnesium sulfate.

In addition, it is possible also to refine with according to need, recrystallization or column chromatography etc.

[0129]

compound (I) which it acquires in this way, adds acceptable acid in the solvent and with respect to medicine reason, it can convert to pharmacologically acceptable salt with .

[0130]

solvent which is used especially is not limited. hydrocarbons or mixture of those like nitriles; hexane, cyclohexane like ketones; acetonitrile like alcohols; acetone like esters; methanol, ethanol like ethers; ethylacetate like halogenated hydrocarbons; ether, tetrahydrofuran, dioxane like aromatic hydrocarbons; dichloromethane, chloroform like the for example benzene, toluene can be listed.

[0131]

If acid which is used should have been acceptable ones with respect to medicine reason, carboxylic acid like inorganic acid; acetic acid, fumaric acid, maleic acid, oxalic acid, malonic acid, succinic acid, citric acid, malic acid like

酸のようなカルボン酸類;メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸のようなスルホン酸類;グルタミン酸、アスパラギン酸のようなアミノ酸類を挙げることができる。

好適には無機酸類又はカルボン酸類であり、特に好適には塩酸、硝酸、フマル酸、マレイン酸又はシュウ酸である。

【0132】

目的の塩は、化合物(I)と酸の溶液から通常結晶又は粉末として得られる。

また、塩を含む溶液に塩を溶かさな溶媒を加えることにより沈殿物として得ることもでき、塩を含む溶液から溶媒を留去することによっても得ることができる。

【0133】

本発明の一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩は、優れた細胞増殖抑制活性を有するので、医薬(特に、細胞の増殖に関わる疾患(乳癌・大腸癌・肺癌・胃癌のような癌、自己免疫疾患、皮膚病、感染症など)の予防剤又は治療剤)として有用であり、その投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口投与、又は注射剤若しくは座剤等による非経口投与を挙げることができる。

【0134】

これらの製剤は、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤などの添加剤を用いて周知の方法で製造される。

【0135】

ここに、賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、ぶどう糖、マンニト、ソルビットのような糖誘導体;トウモロコシデンプン、パレイショデンプン、 α -デンプン、デキストリン、カルボキシメチルデンプンのような澱粉誘導体;結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体;アラビアゴム;デキストラン;プルラン;などの有機系賦形剤;および軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、メタ珪酸アルミニウムマグネシウムのような珪酸塩誘導体;磷酸カルシウムのような磷酸塩;炭酸カル

for example hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid; sulfonic acid like methane sulfonic acid, ethane sulfonic acid, benzenesulfonic acid, toluene sulfonic acid; amino acids like glutamic acid, aspartic acid can be listed.

With inorganic acid or carboxylic acid, especially it is a hydrochloric acid, nitric acid, fumaric acid, maleic acid or a oxalic acid ideally ideally.

【0132】

salt of objective is acquired compound (I) with usually as the crystal or powder from solution of acid.

In addition, it is possible also, to be possible by adding solvent which does not melt salt in solution which includes salt as precipitate solvent is removed from solution which includes salt with it can acquire.

【0133】

Because compound which possesses General Formula (I) of this invention or the pharmacologically acceptable salt has cell proliferation inhibition activity which is superior, being useful pharmaceutical (Especially, prevention agent or therapeutic agent of disorder (cancer, autoimmune disease, dermatological disease, infection etc like breast cancer * carcinoma of the colon * lung cancer * stomach cancer) which relates to multiplication of cell) as, parenteral administration with such as oral dosage, or injectable or suppository with such as for example tablets, capsules, granule, powder or syrup you can list as administration form.

【0134】

These formulation are produced with widely known method making use of the diluting agent, lubricant, binder, disintegrating agent, stabilizer, corrective, diluent or other additive.

【0135】

Here, carbohydrate derivative; cornstarch, Solanum tuberosum L. (potato) starch, ;al like for example lactose, sucrose, glucose, mannit, sorbit as diluting agent, starch derivative; crystalline cellulose, low degree of substitution hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, carboxymethyl cellulose -starch, dextrin, carboxymethyl starch way, sulfate; or other inorganic type diluting agent like carbonate; calcium sulfate like phosphate; calcium carbonate like silicate derivative; calcium phosphate like cellulose derivatives; gum arabic; dextran; pullulan; or other organic type diluting agent; and light anhydrous silicic acid, synthetic aluminum silicate, meta aluminum silicate ン acid magnesium like the calcium carboxymethyl cellulose, internal crosslinking sodium carboxymethylcellulose can be

シウムのような炭酸塩、硫酸カルシウムのような硫酸塩;などの無機系賦形剤を挙げることができる。

【0136】

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩;タルク;コロイドシリカ;ビーガム、ゲイ蠟のようなワックス類;硼酸;アジピン酸;硫酸ナトリウムのような硫酸塩;グリコール;フマル酸;安息香酸ナトリウム;DL-ロイシン;脂肪酸ナトリウム塩;ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩;無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類;および、上記澱粉誘導体などを挙げることができる。

【0137】

結合剤としては、例えば、ポリビニルピロリドン、マクロゴールおよび前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。

【0138】

崩壊剤としては、例えば、前記賦形剤と同様の化合物およびクロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。

【0139】

安定剤としては、例えば、メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類;クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類;塩化ベンザルコニウム;フェノール、クレゾールのようなフェノール類;チメロサール;デヒドロ酢酸;及びソルビン酸を挙げることができる。

【0140】

矯味矯臭剤としては、例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。

【0141】

本発明の一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩の使用量は、症状、年齢、投与方法等によって異なるが、例えば、経口投与の場合には、成人に対して、1日当たり、下限として、0.1mg(好ましくは、1mg)、上限として、3000mg(好ましくは、300mg)を、1回又は数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。

静脈内投与の場合には、成人に対して、1日当たり、下限として、0.01mg(好ましくは、0.1mg)、

listed.

【0136】

As lubricant, stearic acid metal salt like for example stearic acid, calcium stearate, magnesium stearate; sulfate; glycol; fumaric acid; sodium benzoate;DL-leucine; fatty acid sodium salt salt like waxes; boric acid; adipic acid; sodium sulfate like talc; colloidal silica; V-gum, gay wax; silicic acid like lauryl sulfate; anhydrous silicic acid, silicic acid hydrate like the sodium lauryl sulfate, lauryl magnesium sulfate; and, above-mentioned starch derivative etc can be listed.

【0137】

As binder, compound which is similar to for example polyvinyl pyrrolidone, macrogol and theaforementioned diluting agent can be listed.

【0138】

As disintegrating agent, chemical modification like compound and croscarmellose sodium, carboxymethyl starch sodium, crosslinking polyvinyl pyrrolidone which are similar to for example aforementioned diluting agent starch * cellulose which are done can belisted.

【0139】

As stabilizer, phenols; thimerosal; dehydroacetic acid; and sorbic acid like alcohols; benzalkonium chloride; phenol, cresol like p-hydroxybenzoic acid esters; chloro butanol, benzyl alcohol, phenylethyl alcohol like for example methyl paraben, propyl paraben can be listed.

【0140】

As corrective, for example it is usually used, sweetener, acid flavoring, perfume etc canbe listed.

【0141】

compound which possesses General Formula (I) of this invention or amount used of pharmacologically acceptable salt, it differs in disease, age, administration method etc, but in case of for example oral dosage,dividing 3000 mg (preferably, 300 mg), into one time or several times vis-a-vis the adult, as per day, lower limit, 0.1 mg (preferably, 1 mg), as upper limit, it prescribesaccording to disease it is desirable.

In case of intravenous administration, dividing 300 mg (preferably, 30 mg), into one time or the several times

上限として、300mg(好ましくは、30mg)を、1回又は数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。

【0142】

【実施例】

以下、実施例、試験例、製造例を挙げて本願発明をより詳細に説明するが、本願発明はこれらに限定されるものではない。

(実施例 1)

4-(2-(2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2-イル)カルボニル)エチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド(例示化合物番号 1-41)

(1-1)4-(2-(2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2-イル)カルボニル)エチル安息香酸メチル

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン(169mg)、4-(2-カルボキシエチル)安息香酸メチル(208mg)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物(148mg)、水溶性カルボジイミド 1 塩酸塩(232mg)をジクロロメタン(2mL)に懸濁し、N-メチルモルホリン(220 μ L)を加え、室温で一夜攪拌した。

反応混合物を水にあげ、ジクロロメタンで抽出した。

抽出液を希塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して目的物(265mg)を得た。

NMR(400MHz, CDCl₃): 2.79(2H, t, J=7.3Hz), 3.02(2H, t, J=7.3Hz), 3.88(3H, s), 4.84(2H, s), 5.09(2H, s), 7.16(1H, d, J=7.2Hz), 7.23(2H, d, J=8.3Hz), 7.32(1H, d, J=7.2Hz), 7.38(1H, t, J=7.2Hz), 7.44(1H, t, J=7.2Hz), 7.72(2H, m), 7.86(2H, d, J=8.3Hz)

(1-2)4-(2-(2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2-イル)カルボニル)エチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド

4-(2-(2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2-イル)カルボニル)エチル安息香酸メチル(260mg)をメタノール(1ml)-テトラヒドロフラン(10mL)に溶かし、1N 水酸化ナトリウム水溶液(1mL)を加え、室温で一夜攪拌後、40 deg C で 4 時間攪拌した。

vis-a-vis adult, as per day, lower limit, 0.01 mg (preferably, 0.1 mg), as upper limit, it prescribes according to disease it is desirable.

【0142】

[Working Example(s)]

Below, listing Working Example, Test Example, Production Example, you explain invention of this application in detail, but the invention of this application is not something which is limited in these.

(Working Example 1)

4 - (2 - (2 and 3 -dihydro-1H-benzo [de] isoquinoline -2- yl) carbonyl) ethyl-N- (2 -amino phenyl) benzamide (example compound no. 1- 41)

(1 - 1) 4 - (2 - (2 and 3 -dihydro-1H-benzo [de] isoquinoline -2- yl) carbonyl) methyl ethylbenzoate

2 and 3 -dihydro-1H-benzo [de] isoquinoline (169 mg), 4 - (2 -carboxy ethyl) methyl benzoate (208 mg), N-hydroxybenzotriazole monohydrate (148 mg), the suspension it did water solubility carbodiimide primary salt acid (232 mg) in dichloromethane (2 ml), overnight it agitated with room temperature including N- methylmorpholine (220; μ l).

You opened reaction mixture to water, extracted with dichloromethane.

dilute hydrochloric acid, water, you washed extracted liquid with saturated saline, dried with the anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, removing solvent, refining residue which it acquires with silica gel column chromatography (hexane: ethylacetate=1:1), it acquired object compound (265 mg).

nmr (400 MHz, CDCl₃): 2.79 (2 H, t, J=7.3 Hz), 3.02 (2 H, t, J=7.3 Hz), 3.88 (3 H, s), 4.84 (2 H, s), 5.09 (2 H, s), 7.16 (1 H, d, J=7.2 Hz), 7.23 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.32 (1 H, d, J=7.2 Hz), 7.38 (1 H, t, J=7.2 Hz), 7.44 (1 H, t, J=7.2 Hz), 7.72 (2 H, m), 7.86 (2 H, d, J=8.3 Hz)

(1 - 2) 4 - (2 - (2 and 3 -dihydro-1H-benzo [de] isoquinoline -2- yl) carbonyl) ethyl-N- (2 -amino phenyl) benzamide

4 - methanol (1 ml) -tetrahydrofuran it melted (2 - (2 and 3 -dihydro-1H-benzo [de] isoquinoline -2- yl) carbonyl) methyl ethylbenzoate (260 mg) in (10 ml), with the room temperature after overnight agitating, 4 hours it agitated with 40 deg C including 1 N sodium hydroxide water solution (1 ml).

反応混合物を水にあげジクロロメタンで洗浄した。

水層を希塩酸酸性とし、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

減圧下、溶媒を留去して 4-(2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2-イル)カルボニル)エチル安息香酸(212mg)を得た。

4-(2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2-イル)カルボニル)エチル安息香酸(200mg)、1,2-フェニレンジアミン(188mg)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物(118mg)、水溶性カルボジイミド 1 塩酸塩(180mg)をジクロロメタン(3mL)に懸濁し、N-メチルモルホリン(160 μ L)を加え、室温で一晩攪拌した。

反応混合物を水にあげ、ジクロロメタンで抽出した。

抽出液を少量の希塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、溶媒を留去して得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:4)で精製して目的物を得た。

NMR(400MHz, CDCl₃): 2.80(2H, t, J=7.4Hz), 3.00(2H, t, J=7.4Hz), 4.87(2H, s), 5.06(2H, s), 6.9-7.0(2H, m), 7.09(1H, t, J=7.2Hz), 7.15-7.25(3H, m), 7.30(1H, d, J=7.2Hz), 7.35-7.5(3H, m), 7.7-7.8(4H, m), 8.2-8.45(1H, br)

(実施例 2)

4-(2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2-イル)カルボニルアミノメチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド(例示化合物番号 1-45)

(2-1)4-(2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2-イル)カルボニルアミノメチル安息香酸メチル

4-アミノメチル安息香酸メチル 1 塩酸塩(302mg)、カルボニルジイミダゾール(243mg)をテトラヒドロフラン(4mL)に懸濁し、トリエチルアミン(420 μ L)を加え、室温で 2 時間攪拌した。

反応混合物に 2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン(253mg)を加え、室温で一晩攪拌した。

反応混合物を水にあげ、酢酸エチル-ジクロロメタン-メタノールで抽出した。

You opened reaction mixture to water and washed with dichloromethane.

It designated water layer as dilute hydrochloric acid acidic, extracted with ethylacetate.

You washed extracted liquid with saturated saline, dried with anhydrous magnesium sulfate.

Under vacuum, removing solvent, 4 - it acquired (2 - (2 and 3 -dihydro-1H-benzo [de] isoquinoline -2- yl) carbonyl) ethyl benzoic acid (212 mg).

4 - (2 - (2 and 3 -dihydro-1H-benzo [de] isoquinoline -2- yl) carbonyl) ethyl benzoic acid (200 mg), 1 and 2 -phenylenediamine (188 mg), N- hydroxybenzotriazole monohydrate (118 mg), suspension it did water solubility carbodiimide primary salt acid (180 mg) in dichloromethane (3 ml), overnight it agitated with room temperature including N- methylmorpholine (160; μ l).

You opened reaction mixture to water, extracted with dichloromethane.

dilute hydrochloric acid, water of trace, you washed extracted liquid with saturated saline, dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, removing solvent, refining residue which it acquires with silica gel column chromatography (hexane: ethylacetate=1:4), it acquired object compound.

nmr (400 MHz, CDCl₃<SB>3</SB>): 2.80 (2 H, t, J=7.4 Hz), 3.00 (2 H, t, J=7.4 Hz), 4.87 (2 H, s), 5.06 (2 H, s), 6.9 - 7.0 (2 H, m), 7.09 (1 H, t, J=7.2 Hz), 7.15 - 7.25 (3 H, m), 7.30 (1 H, d, J=7.2 Hz), 7.35 - 7.5 (3 H, m), 7.7 - 7.8 (4 H, m), 8.2 - 8.45 (1 H, br)

(Working Example 2)

4 - (2 and 3 -dihydro-1H-benzo [de] isoquinoline -2- yl) carbonyl aminomethyl-N- (2 -amino phenyl) benzamide (example compound no. 1- 45)

(2 - 1) 4 - (2 and 3 -dihydro-1H-benzo [de] isoquinoline -2- yl) carbonyl aminomethyl methyl benzoate

4 -aminomethyl methyl benzoate primary salt acid (302 mg), suspension it did carbonyl diimidazole (243 mg) in tetrahydrofuran (4 ml), 2 hours it agitated with room temperature including triethylamine (420; μ l).

In reaction mixture overnight it agitated with room temperature 2 and 3 -dihydro-1H-benzo including [de] isoquinoline (253 mg).

You opened reaction mixture to water, extracted with ethylacetate-dichloromethane-methanol.

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、溶媒を留去して得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して目的物(300mg)を得た。

NMR(400MHz, CDCl₃): 3.90(3H, s), 4.51(2H, d, J=5.7Hz), 4.91(4H, s), 5.09(1H, m), 7.28(2H, d, J=7.2Hz), 7.33(2H, d, J=8.3Hz), 7.44(2H, t, J=7.2Hz), 7.75(2H, d, J=8.3Hz), 7.96(2H, d, J=8.3Hz)

(2-2)4-(2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2-イル)カルボニルアミノメチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド

4-(2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2-イル)カルボニルアミノメチル安息香酸メチル(200mg)をメタノール(2ml)-テトラヒドロフラン(4ml)に溶かし、1N 水酸化ナトリウム水溶液(2mL)を加え、室温で一晩した。

反応混合物を希塩酸にあげ、生じた白沈をろ取、乾燥して 4-(2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2-イル)カルボニルアミノメチル安息香酸(190mg)を得た。

4-(2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2-イル)カルボニルアミノメチル安息香酸(190mg)、1,2-フェニレンジアミン(178mg)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物(111mg)、水溶性カルボジイミド 1 塩酸塩(170mg)をジクロロメタン(3mL)に懸濁し、N-メチルモルホリン(150μL)を加え、室温で一晩攪拌した。

生じた白沈をろ取し、ジクロロメタンで洗浄して目的物(158mg)を得た。

NMR(400MHz, CD₃OD): 4.45(2H, s), 4.96(4H, s), 6.76(1H, t, J=8.0Hz), 6.89(1H, d, J=8.0Hz), 7.06(1H, t, J=8.0Hz), 7.17(1H, d, J=8.0Hz), 7.3-7.35(4H, m), 7.44(2H, t, J=8.2Hz), 7.75(2H, d, J=8.2Hz), 7.85(2H, d, J=8.2Hz)

(実施例 3)

4-(1,2-ジヒドロベンゾ[cd]インドール-1-イル)カルボニルアミノメチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド(例示化合物番号 1-46)

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに 1,2-ジヒドロ-ベンゾ[cd]インドールを用い、実施例 2 と同様にして目的物を得た。

NMR (400MHz, CDCl₃-DMSO-d₆): 4.06-4.30(2H, brn), 4.63(2H, d, J=5.9Hz), 5.24(2H, s), 6.76(1H, t, J=7.1Hz), 6.82(1H, d,

You washed extracted liquid with saturated saline, dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, removing solvent, it refined residue which it acquires with silica gel column chromatography (hexane: ethylacetate=1:1), furthermore recrystallization did from ethylacetate-hexane and acquired object compound (300 mg).

nmr (400 MHz, CDCl₃): 3.90 (3 H, s), 4.51 (2 H, d, J=5.7 Hz), 4.91 (4 H, s), 5.09 (1 H, m), 7.28 (2 H, d, J=7.2 Hz), 7.33 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.44 (2 H, t, J=7.2 Hz), 7.75 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.96 (2 H, d, J=8.3 Hz)

(2 - 2) 4 - (2 and 3 -dihydro-1H-benzo [de] isoquinoline -2-yl) carbonyl aminomethyl-N- (2 -amino phenyl) benzamide

4 - methanol (2 ml) -tetrahydrofuran it melted (2 and 3 -dihydro-1H-benzo [de] isoquinoline -2- yl) carbonyl aminomethyl methyl benzoate (200 mg) in (4 ml), the overnight it did with room temperature including 1 N sodium hydroxide water solution (2 ml).

Opening reaction mixture to dilute hydrochloric acid, filtering and drying white sinking which it occurs 4 - it acquired (2 and 3 -dihydro-1H-benzo [de] isoquinoline -2- yl) carbonyl aminomethyl benzoic acid (190 mg).

4 - (2 and 3 -dihydro-1H-benzo [de] isoquinoline -2- yl) carbonyl aminomethyl benzoic acid (190 mg), 1 and 2 -phenylenediamine (178 mg), N- hydroxybenzotriazole monohydrate (111 mg), suspension it did water solubility carbodiimide primary salt acid (170 mg) in dichloromethane (3 ml), overnight it agitated with room temperature including N- methylmorpholine (150;μl).

It filtered white sinking which it occurs, washed with dichloromethane and acquired object compound (158 mg).

nmr (400 MHz, CD₃OD): 4.45 (2 H, s), 4.96 (4 H, s), 6.76 (1 H, t, J=8.0 Hz), 6.89 (1 H, d, J=8.0 Hz), 7.06 (1 H, t, J=8.0 Hz), 7.17 (1 H, d, J=8.0 Hz), 7.3 -7.35 (4 H, m), 7.44 (2 H, t, J=8.2 Hz), 7.75 (2 H, d, J=8.2 Hz), 7.85 (2 H, d, J=8.2 Hz)

(Working Example 3)

4 - (1 and 2 -dihydro benzo [cd] indole -1- yl) carbonyl aminomethyl-N- (2 -amino phenyl) benzamide (example compound no. 1- 46)

2 and 3 -dihydro-1H-benzo object compound was acquired in place of [de] isoquinoline 1 and 2-dihydro-benzo making use of [cd] indole, to similar to Working Example 2.

nmr (400 MHz, CDCl₃-DMSO-d₆): 4.06 - 4.30 (2 H, brn), 4.63 (2 H, d, J=5.9 Hz), 5.24 (2 H, s), 6.76 (1 H, t, J=7.1 Hz), 6.82 (1 H, d, J=8.1 Hz), 6.87 (1 H, brt, J=5.9

J=8.1Hz), 6.87(1H, brt, J=5.9Hz), 7.04(1H, t, J=7.3Hz), 7.27(2H, d, J=8.1Hz), 7.31(1H, d, J=7.3Hz), 7.39(1H, t, J=8.0Hz), 7.48(1H, d, J=7.3Hz), 7.49-7.57(2H, m), 7.61(1H, d, J=8.0Hz), 7.62(1H, d, J=7.3Hz), 7.99(2H, d, J=8.1Hz), 9.33(1H, s).

(実施例 4)

4-(2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド(例示化合物番号 1-3)

(4-1)4-(2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2-イル)メチル安息香酸メチル

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン(155mg)、4-ブロモメチル安息香酸メチル(252mg)をジクロロメタン(2.5mL)に溶かし、N-メチルモルホリン(150 μ L)を加え、室温で 3 時間攪拌した。

反応混合物を水にあげ、ジクロロメタンで抽出した。

抽出液を希塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して目的物(205mg)を得た。

NMR(400MHz, CDCl₃): 3.85(2H, s), 3.92(3H, s), 3.99(4H, s), 7.15(2H, d, J=7.0Hz), 7.39(2H, t, J=7.0Hz), 7.49(2H, d, J=8.3Hz), 7.77(2H, d, J=8.3Hz), 8.02(2H, d, J=8.3Hz)

(4-2)4-(2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド

4-(2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2-イル)メチル安息香酸メチル(190mg)をジオキサン(3ml)に溶かし、1N 水酸化ナトリウム水溶液(1mL)を加え、室温で一晩した。

反応混合物を希塩酸にあげ弱酸性とし、ジクロロメタンで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

減圧下、溶媒を留去して4-(2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2-イル)メチル安息香酸(143mg)を得た。

4-(2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2-イル)メチル安息香酸(117mg)、1,2-フェニレンジアミン(125mg)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物(78mg)、水溶性カルボジイミド 1 塩酸塩

Hz), 7.04 (1 H, t, J=7.3 Hz), 7.27 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.31 (1 H, d, J=7.3 Hz), 7.39 (1 H, t, J=8.0 Hz), 7.48 (1 H, d, J=7.3 Hz), 7.49 - 7.57 (2 H, m), 7.61 (1 H, d, J=8.0 Hz), 7.62 (1 H, d, J=7.3 Hz), 7.99 (2 H, d, J=8.1 Hz), 9.33 (1 H, s).

(Working Example 4)

4 - (2 and 3 -dihydro-1H-benzo [de] isoquinoline -2- yl) methyl-N- (2 -amino phenyl) benzamide (example compound no. 1- 3)

(4 - 1) 4 - (2 and 3 -dihydro-1H-benzo [de] isoquinoline -2- yl) methyl methyl benzoate

2 and 3 -dihydro-1H-benzo [de] isoquinoline (155 mg), 4 -bromomethyl methyl benzoate it melted (252 mg) in dichloromethane (2.5 ml), 3 hours it agitated with room temperature including N- methylmorpholine (150;mu l).

You opened reaction mixture to water, extracted with dichloromethane.

dilute hydrochloric acid, water, you washed extracted liquid with saturated saline, dried with the anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, removing solvent, refining residue which itacquires with silica gel column chromatography (hexane: ethylacetate=1:1), it acquired object compound (205 mg).

nmr (400 MHz, CDCl₃): 3.85 (2 H, s), 3.92 (3 H, s), 3.99 (4 H, s), 7.15 (2 H, d, J=7.0 Hz), 7.39 (2 H, t, J=7.0 Hz), 7.49 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.77(2 H, d, J=8.3 Hz), 8.02 (2 H, d, J=8.3 Hz)

(4 - 2) 4 - (2 and 3 -dihydro-1H-benzo [de] isoquinoline -2- yl) methyl-N- (2 -amino phenyl) benzamide

4 - It melted (2 and 3 -dihydro-1H-benzo [de] isoquinoline -2- yl) methyl methyl benzoate (190 mg) in dioxane (3 ml), overnight it did with room temperature including 1 N sodium hydroxide water solution (1 ml).

You opened reaction mixture to dilute hydrochloric acid and made weak acidity, extracted with dichloromethane.

You washed extracted liquid with saturated saline, dried with anhydrous magnesium sulfate.

Under vacuum, removing solvent, 4 - it acquired (2 and 3 -dihydro-1H-benzo [de] isoquinoline -2- yl) methyl benzoic acid (143 mg).

4 - (2 and 3 -dihydro-1H-benzo [de] isoquinoline -2- yl) methyl benzoic acid (117 mg), 1 and 2 -phenylenediamine (125 mg), N- hydroxybenzotriazole monohydrate (78 mg), suspension it did water solubility carbodiimide primary salt

(120mg)をジクロロメタン(2mL)に懸濁し、N-メチルモルホリン(110 μ L)を加え、室温で 2 時間攪拌した。

反応混合物を水にあげ、ジクロロメタンで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルから再結晶して目的物を得た。

NMR(400MHz, CDCl₃): 3.85-3.95(4H, m), 4.07(4H, s), 6.8-6.9(2H, m), 7.11(1H, t, J=7.5Hz), 7.17(2H, d, J=7.0Hz), 7.35(1H, d, J=7.0Hz), 7.41(2H, t, J=7.0Hz), 7.55(2H, d, J=8.0Hz), 7.72(2H, d, J=8.2Hz), 7.82(1H, br), 7.90(2H, d, J=8.0Hz)

(実施例 5)

6-(1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン-1-イル)-N-(2-アミノフェニル)ヘキサナムド(例示化合物番号 5-5)

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに 1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン、4-ブロモメチル安息香酸メチルのかわりに 6-ブロモヘキサナム酸エチルを用い、実施例 4 と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz, DMSO-d₆): 1.3-1.45(2H, m), 1.64(2H, quint, J=7.4Hz), 1.75(2H, quint, J=7.4Hz), 2.29(2H, t, J=7.4Hz), 3.91(2H, t, J=7.0Hz), 4.78(2H, br s), 6.50(1H, dt, J=1.2, 8.0Hz), 6.69(1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 6.87(1H, dt, J=1.2, 8.0Hz), 7.08(1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 7.21(1H, d, J=7.0Hz), 7.55(1H, dd, J=7.0, 8.2Hz), 7.64(1H, d, J=8.2Hz), 7.81(1H, dd, J=7.0, 8.0Hz), 8.05(1H, d, J=7.0Hz), 8.19(1H, d, J=8.0Hz), 9.04(1H, br s)

(実施例 6)

6-(1H-キノリン-2-オン-1-イル)-N-(2-アミノフェニル)ヘキサナムド(例示化合物番号 5-9)

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに 1H-キノリン-2-オン、4-ブロモメチル安息香酸メチルのかわりに 6-ブロモヘキサナム酸エチルを用い、実施例 4 と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz, CD₃OD): 1.5-1.65(2H, m), 1.75-1.9(4H, m), 2.45(2H, t, J=7.4Hz), 4.39(2H, t, J=7.6Hz), 6.65-6.75(2H, m), 6.84(1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 7.0-7.1(2H, m), 7.30(1H, dt, J=1.3, 6.7Hz), 7.6-7.68(2H, m), 7.70(1H, d, J=7.4Hz),

acid (120 mg) in dichloromethane (2 ml), 2 hours it agitated with the room temperature including N-methylmorpholine (110 μ l).

You opened reaction mixture to water, extracted with dichloromethane.

You washed extracted liquid with saturated saline, dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, removing solvent, recrystallization doing residue which it acquires from ethylacetate, it acquired object compound.

nmr (400 MHz, CDCl₃): 3.85 - 3.95 (4 H, m), 4.07 (4 H, s), 6.8 - 6.9 (2 H, m), 7.11 (1 H, t, J=7.5 Hz), 7.17 (2 H, d, J=7.0 Hz), 7.35 (1 H, d, J=7.0 Hz), 7.41 (2 H, t, J=7.0 Hz), 7.55 (2 H, d, J=8.0 Hz), 7.72 (2 H, d, J=8.2 Hz), 7.82 (1 H, br), 7.90 (2 H, d, J=8.0 Hz)

(Working Example 5)

6 - (1 H-benzo [cd] indole -2- on -1- yl) -N- (2 -amino phenyl) hexanamide (example compound no. 5-5)

2 and 3 -dihydro-1H-benzo in place of [de] isoquinoline object compound was acquired in place of 1 H-benzo [cd] indole -2- on, 4- bromomethyl methyl benzoate making use of 6 -bromo hexane acid ethyl, to similar to the Working Example 4.

nmr (400 MHz, DMSO-d₆): 1.3 - 1.45 (2 H, m), 1.64 (2 H, quint, J=7.4 Hz), 1.75 (2 H, quint, J=7.4 Hz), 2.29 (2 H, t, J=7.4 Hz), 3.91 (2 H, t, J=7.0 Hz), 4.78 (2 H, br s), 6.50 (1 H, dt, J=1.2, 8.0 Hz), 6.69 (1 H, dd, J=1.2, 8.0 Hz), 6.87 (1 H, dt, J=1.2, 8.0 Hz), 7.08 (1 H, dd, J=1.2, 8.0 Hz), 7.21 (1 H, d, J=7.0 Hz), 7.55 (1 H, dd, J=7.0, 8.2 Hz), 7.64 (1 H, d, J=8.2 Hz), 7.81 (1 H, dd, J=7.0, 8.0 Hz), 8.05 (1 H, d, J=7.0 Hz), 8.19 (1 H, d, J=8.0 Hz), 9.04 (1 H, br s)

(Working Example 6)

6 - (1 H-quinoline -2- on -1- yl) -N- (2 -amino phenyl) hexanamide (example compound no. 5-9)

2 and 3 -dihydro-1H-benzo in place of [de] isoquinoline object compound was acquired in place of 1 H-quinoline -2- on, 4- bromomethyl methyl benzoate making use of 6 -bromo hexane acid ethyl, to similar to Working Example 4.

nmr (400 MHz, CD₃OD): 1.5 - 1.65 (2 H, m), 1.75 - 1.9 (4 H, m), 2.45 (2 H, t, J=7.4 Hz), 4.39 (2 H, t, J=7.6 Hz), 6.65 - 6.75 (2 H, m), 6.84 (1 H, dd, J=1.2, 8.0 Hz), 7.0 - 7.1 (2 H, m), 7.30 (1 H, dt, J=1.3, 6.7 Hz), 7.6 - 7.68 (2 H, m), 7.70 (1 H, d, J=7.4 Hz), 7.91 (1 H, d, J=9.4 Hz)

7.91(1H, d, J=9,4Hz)

(実施例 7)

6-(4-フェニル-1H-キノリン-2-オン-1-イル)-N-(2-アミノフェニル)ヘキサナムド(例示化合物番号 5-10)

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに 4-フェニル-1H-キノリン-2-オン、4-ブロモメチル安息香酸メチルのかわりに 6-ブロモヘキサナムドエチルを用い、実施例 4 と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz, CD₃OD): 1.55-1.65(2H,m), 1.8-1.92(4H, m), 2.47(2H, t, J=7.3Hz), 4.46(2H, t, J=7.6Hz), 6.59(1H,s), 6.70(1H, dt, J=1.0, 8.0Hz), 6.84(1H, dd, J=1.0, 8.0Hz), 7.0-7.1(2H, m), 7.25(1H, t, J=7.8Hz), 7.4-7.5(2H,m), 7.5-7.6(4H, m), 7.6-7.75(2H, m)

(実施例 8)

6-(3-(4-メトキシフェニル)-1H-キノリン-2-オン-1-イル)-N-(2-アミノフェニル)ヘキサナムド(例示化合物番号 5-19)

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに 3-(4-メトキシフェニル)-1H-キノリン-2-オン、4-ブロモメチル安息香酸メチルのかわりに 6-ブロモヘキサナムドエチルを用い、実施例 4 と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz, CDCl₃): 1.59(2H, quint, J=7.3Hz), 1.8-1.95(4H, m), 2.45(2H,t, J=7.3Hz), 3.84(3H, s), 4.38(2H, t, J=7.3Hz), 6.83(1H, d, J=8.0Hz), 6.87(1H, t, J=7.3Hz), 6.95(2H, d, J=8.8Hz), 7.02(1H, t, J=8.0Hz), 7.2-7.3(2H, m), 7.38(1H, d, J=8.5Hz), 7.55(1H, d, J=8.0Hz), 7.6-7.7(3H, m), 7.77(1H, s), 8.12(1H, br)

(実施例 9)

6-(3-(2,4-ジメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン-2-イル)-N-(2-アミノフェニル)ヘキサナムド(例示化合物番号 5-21)2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに 3-(2,4-ジメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、4-ブロモメチル安息香酸メチルのかわりに 6-ブロモヘキサナムドエチルを用い、実施例 4 と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz, CDCl₃): 1.26(2H, quint, J=7.3Hz), 1.6-1.75(4H, m), 2.3-2.4(2H, m), 3.45-3.55(1H, m), 3.77(3H, s), 3.86(3H, s), 4.2-4.3(1H, m), 6.41(1H, s), 6.54(1H, d, J=2.1Hz), 6.56(1H, dd, J=2.1, 8.2Hz), 6.85(1H, t, J=7.6Hz), 6.93(1H, t, d=8.0Hz), 7.06(1H, t,

H, d, J=7.4 Hz), 7.91 (1 H, d, J=9,4 Hz)

(Working Example 7)

6 - (4 -phenyl-1H-quinoline -2- on -1- yl) -N- (2 -amino phenyl) hexanamide (example compound no. 5-10)

2 and 3 -dihydro-1H-benzo in place of [de] isoquinoline 4 -phenyl-1H-quinoline -2- on、 4- bromomethyl methyl benzoate object compound wasacquired in change making use of 6 -bromo hexane acid ethyl, to similar to the Working Example 4.

nmr (400 MHz, CD 3OD): 1.55 - 1.65 (2 H,m), 1.8 - 1.92 (4 H, m), 2.47 (2 H, t, J=7.3 Hz), 4.46 (2 H, t, J=7.6 Hz), 6.59 (1 H,s),6.70 (1 H, dt, J=1.0, 8.0 Hz), 6.84 (1 H, dd, J=1.0, 8.0 Hz), 7.0 - 7.1 (2 H, m), 7.25 (1 H, t, J=7.8 Hz), 7.4 - 7.5 (2 H,m), 7.5 - 7.6 (4 H, m),7.6 - 7.75 (2 H, m)

(Working Example 8)

6 - (3 - (4 -methoxyphenyl) - 1 H-quinoline -2- on -1- yl) -N- (2 -amino phenyl) hexanamide (example compound no. 5-19)

2 and 3 -dihydro-1H-benzo in place of [de] isoquinoline 3 - (4 -methoxyphenyl) - object compound wasacquired in place of 1 H-quinoline -2- on、 4- bromomethyl methyl benzoate making use of 6 -bromo hexane acid ethyl, to similar to the Working Example 4.

nmr (400 MHz, CDCl<SB>3</SB>): 1.59 (2 H, quint, J=7.3 Hz), 1.8 - 1.95 (4 H, m), 2.45 (2 H,t, J=7.3 Hz), 3.84 (3 H, s), 4.38 (2 H, t, J=7.3 Hz), 6.83 (1 H, d, J=8.0 Hz),6.87 (1 H, t, J=7.3 Hz), 6.95 (2 H, d, J=8.8 Hz), 7.02 (1 H, t, J=8.0 Hz), 7.2 - 7.3 (2 H, m), 7.38 (1 H, d, J=8.5 Hz), 7.55 (1 H, d, J=8.0 Hz), 7.6 - 7.7(3 H, m), 7.77 (1 H, s), 8.12 (1 H, br)

(Working Example 9)

6 - (3 - (2 and 4 -dimethoxy phenyl) - 2 H-isoquinoline -1- on -2- yl) -N- (2 -amino phenyl) hexanamide (example compound no. 5-21) 2 and 3 -dihydro-1H-benzo in place of [de] isoquinoline 3 - (2 and 4 -dimethoxy phenyl) - object compound was acquired in place of 2 H-isoquinoline -1- on、 4- bromomethyl methyl benzoate making use of 6-bromo hexane acid ethyl, to similar to Working Example 4.

nmr (400 MHz, CDCl<SB>3</SB>): 1.26 (2 H, quint, J=7.3 Hz), 1.6 - 1.75 (4 H, m), 2.3 - 2.4 (2 H, m), 3.45 - 3.55 (1 H, m), 3.77(3 H, s), 3.86 (3 H, s), 4.2 - 4.3 (1 H, m), 6.41 (1 H, s), 6.54 (1 H, d, J=2.1 Hz), 6.56 (1 H, dd, J=2.1, 8.2 Hz), 6.85 (1 H, t, J=7.6 Hz), 6.93(1 H, t, d=8.0 Hz), 7.06 (1 H, t, J=7.6 Hz), 7.20 (1 H, d, J=8.2 Hz), 7.30 (1 H, d, J=7.6 Hz),

J=7.6Hz), 7.20(1H, d, J=8.2Hz), 7.30(1H, d, J=7.6Hz), 7.4-7.5(2H, m), 7.61(1H, t, J=7.6Hz), 8.03(1H, br), 8.38(1H, d, J=8.0Hz)

(実施例 10)

6-(3-エトキシカルボニル-4-メチル-1H-キノリン-2-オン-1-イル)-N-(2-アミノフェニル)ヘキサナムド(例示化合物番号 5-12)

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに 3-エトキシカルボニル-4-メチル-1H-キノリン-2-オン、4-ブロモメチル安息香酸メチルのかわりに 6-ブロモヘキサナムドエチルを用い、実施例 4 と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz, CDCl₃): 1.39(3H, t, J=7.3Hz), 1.46-1.97(6H, m), 2.44(2H, t, J=7.4Hz), 2.47(3H, s), 4.33(2H, d, J=8.1Hz), 4.43(2H, q, J=7.3Hz), 6.77(1H, d, J=6.6Hz), 6.78(1H, d, J=7.3Hz), 7.03(1H, d, J=8.0Hz), 7.22-7.34(2H, m), 7.39(1H, d, J=8.0Hz), 7.52(1H, br), 7.60(1H, t, J=8.0Hz), 7.79(1H, d, J=8.0Hz)

(実施例 11)

6-(3-エトキシカルボニル-4-フェニル-1H-キノリン-2-オン-1-イル)-N-(2-アミノフェニル)ヘキサナムド(例示化合物番号 5-20)

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに 3-エトキシカルボニル-4-フェニル-1H-キノリン-2-オン、4-ブロモメチル安息香酸メチルのかわりに 6-ブロモヘキサナムドエチルを用い、実施例 4 と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz, CDCl₃): 0.93(3H, t, J=7.8Hz), 1.52-1.64(2H, m), 1.78-1.92(4H, m), 2.46(2H, t, J=6.8Hz), 2.45-3.04(2H, br), 4.03(2H, q, J=7.8Hz), 4.39(2H, t, J=7.8Hz), 6.80(1H, d, J=7.7Hz), 6.84(1H, d, J=7.8Hz), 7.04(1H, t, J=7.8Hz), 7.16(1H, t, J=7.7Hz), 7.29(1H, d, J=7.8Hz), 7.31-7.38(3H, m), 7.42-7.51(4H, m), 7.61(1H, t, J=7.7Hz), 7.80(1H, br)

(実施例 12)

6-(3-ジメチルアミノカルボニル-4-フェニル-1H-キノリン-2-オン-1-イル)-N-(2-アミノフェニル)ヘキサナムド(例示化合物番号 5-11)

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに 3-ジメチルアミノカルボニル-4-フェニル-1H-キノリン-2-オン、4-ブロモメチル安息香酸メチルのかわりに 6-ブロモヘキサナムドエチルを用い、実施例 4 と同様にして目的物を得た。

NMR (400MHz, CDCl₃): 1.54-1.61(2H, m), 1.80-2.01(4H, m), 2.44(2H, t, J=7.3Hz), 2.77(3H, s),

7.4 - 7.5 (2 H, m), 7.61 (1 H, t, J=7.6 Hz), 8.03 (1 H, br), 8.38 (1 H, d, J=8.0 Hz)

(Working Example 10)

6 - (3 -ethoxy carbonyl-4- methyl-1H-quinoline -2- on -1- yl) -N- (2 -amino phenyl) hexanamide (example compound no. 5-12)

2 and 3 -dihydro-1H-benzo in place of [de] isoquinoline 3 -ethoxy carbonyl-4- methyl-1H-quinoline -2- on- 4- bromomethyl methyl benzoate object compound wasacquired in change making use of 6 -bromo hexane acid ethyl, to similar to the Working Example 4.

nmr (400 MHz, CDCl₃): 1.39 (3 H, t, J=7.3 Hz), 1.46 - 1.97 (6 H, m), 2.44 (2 H, t, J=7.4 Hz), 2.47 (3 H, s), 4.33 (2 H, d, J=8.1 Hz), 4.43 (2 H, q, J=7.3 Hz), 6.77 (1 H, d, J=6.6 Hz), 6.78 (1 H, d, J=7.3 Hz), 7.03 (1 H, d, J=8.0 Hz), 7.22 - 7.34 (2 H, m), 7.39 (1 H, d, J=8.0 Hz), 7.52 (1 H, br), 7.60 (1 H, t, J=8.0 Hz), 7.79 (1 H, d, J=8.0 Hz)

(Working Example 11)

6 - (3 -ethoxy carbonyl-4- phenyl-1H-quinoline -2- on -1- yl) -N- (2 -amino phenyl) hexanamide (example compound no. 5-20)

2 and 3 -dihydro-1H-benzo in place of [de] isoquinoline 3 -ethoxy carbonyl-4- phenyl-1H-quinoline -2- on- 4- bromomethyl methyl benzoate object compound wasacquired in change making use of 6 -bromo hexane acid ethyl, to similar to the Working Example 4.

nmr (400 MHz, CDCl₃): 0.93 (3 H, t, J=7.8 Hz), 1.52 - 1.64 (2 H, m), 1.78 - 1.92 (4 H, m), 2.46 (2 H, t, J=6.8 Hz), 2.45 - 3.04 (2 H, br), 4.03 (2 H, q, J=7.8 Hz), 4.39 (2 H, t, J=7.8 Hz), 6.80 (1 H, d, J=7.7 Hz), 6.84 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.04 (1 H, t, J=7.8 Hz), 7.16 (1 H, t, J=7.7 Hz), 7.29 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.31 - 7.38 (3 H, m), 7.42 - 7.51 (4 H, m), 7.61 (1 H, t, J=7.7 Hz), 7.80 (1 H, br)

(Working Example 12)

6 - (3 -dimethylamino carbonyl-4- phenyl-1H-quinoline -2- on -1- yl) -N- (2 -amino phenyl) hexanamide (example compound no. 5-11)

2 and 3 -dihydro-1H-benzo in place of [de] isoquinoline 3 -dimethylamino carbonyl-4- phenyl-1H-quinoline -2- on- 4- bromomethyl methyl benzoate object compound wasacquired in change making use of 6 -bromo hexane acid ethyl, to similar to the Working Example 4.

nmr (400 MHz, CDCl₃): 1.54 - 1.61 (2 H, m), 1.80 - 2.01 (4 H, m), 2.44 (2 H, t, J=7.3 Hz), 2.77 (3 H, s),

s), 2.78(3H, s), 3.77-4.18(2H, brm), 4.23-4.36(1H, m), 4.51-4.59(1H, m), 6.76(1H, t, J=8.8Hz), 6.77(1H, d, J=7.3Hz), 7.02(1H, t, J=7.3Hz), 7.15(1H, t, J=7.3Hz), 7.24(1H, d, J=5.1Hz), 7.28(1H, d, 8.8Hz), 7.34(1H, d, J=7.3Hz), 7.41-7.52(5H, m), 7.59(1H, t, J=8.8Hz), 7.80(1H, brm)

(実施例 13)

8-(1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン-1-イル)-N-(2-アミノフェニル)オクタナムド(例示化合物番号 5-23)

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに 1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン、4-ブロモメチル安息香酸メチルのかわりに 8-ブロモオクタナム酸エチルを用い、実施例 4 と同様にして目的物を得た。

NMR (400MHz,DMSO-d₆): 140-1.51(2H,m), 1.65-1.76(4H,m), 2.42(2H,t, J=7.0Hz), 4.40(2H,t, J=7.5Hz), 6.77-6.80(1H,m), 6.91-7.02(1H,m), 7.17-7.21(1H,m), 7.46-7.50(1H,m), 7.63-7.65(1H,m), 7.74-7.78(1H,m), 7.92-7.99(2H,m), 8.05-8.10(1H,m), 8.22-8.30(1H,m), 9.60(1H,s)

(実施例 14)

4-(1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン-1-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド(例示化合物番号 1-5)

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに 1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オンを用い、実施例 4 と同様にして目的物を得た。

NMR (400MHz,DMSO-d₆): 4.86(2H,s), 5.22(2H,s), 6.52-6.59(1H,m), 6.75-6.79(1H,m), 6.93-6.97(1H,m), 7.10-7.16(1H,m), 7.44-7.56(3H,m), 7.66(1H,d, J=8.4Hz), 7.82-7.89(1H,m), 7.93(2H,d, J=8.1Hz), 8.14(1H,d, J=7.0Hz), 8.22(1H,d, J=8.1Hz), 9.60(1H,s)

(実施例 15)

6-(5H-フェナンスリジン-6-オン-5-イル)-N-(2-アミノフェニル)ヘキサナムド(例示化合物番号 5-14)

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに 5H-フェナンスリジン-6-オン、4-ブロモメチル安息香酸メチルのかわりに 6-ブロモヘキサナム酸エチルを用い、実施例 4 と同様にして目的物を得た。

2.78 (3 H, s), 3.77 - 4.18 (2 H, brm), 4.23 - 4.36 (1 H, m), 4.51 - 4.59 (1 H, m), 6.76 (1 H, t, J=8.8 Hz), 6.77 (1 H, d, J=7.3 Hz), 7.02 (1 H, t, J=7.3 Hz), 7.15 (1 H, t, J=7.3 Hz), 7.24 (1 H, d, J=5.1 Hz), 7.28 (1 H, d, 8.8 Hz), 7.34 (1 H, d, J=7.3 Hz), 7.41 - 7.52 (5 H, m), 7.59 (1 H, t, J=8.8 Hz), 7.80 (1 H, brm)

(Working Example 13)

8 - (1 H-benzo [cd] indole -2- on -1- yl) -N- (2 -amino phenyl) octane amide (example compound no. 5-23)

2 and 3 -dihydro-1H-benzo in place of [de] isoquinoline object compound was acquired inplace of 1 H-benzo [cd] indole -2- on, 4- bromomethyl methyl benzoate making use of 8 -bromo octanoic acid ethyl, to similar to the Working Example 4.

nmr (400 MHz, DMSO-d₆): 140 - 1.51 (2 H,m), 1.65 - 1.76 (4 H,m), 2.42 (2 H,t, J=7.0 Hz), 4.40 (2 H,t, J=7.5 Hz), 6.77 - 6.80 (1 H,m), 6.91 - 7.02 (1 H,m), 7.17 - 7.21 (1 H,m), 7.46 - 7.50 (1 H,m), 7.63 - 7.65 (1 H,m), 7.74 - 7.78 (1 H,m), 7.92 - 7.99 (2 H,m), 8.05 - 8.10 (1 H,m), 8.22 - 8.30 (1 H,m), 9.60 (1 H,s)

(Working Example 14)

4 - (1 H-benzo [cd] indole -2- on -1- yl) methyl-N- (2 -amino phenyl) benzamide (example compound no. 1- 5)

2 and 3 -dihydro-1H-benzo object compound was acquired in place of [de] isoquinoline making use of 1 H-benzo [cd] indole -2- on, to similar to Working Example 4.

nmr (400 MHz, DMSO-d₆): 4.86 (2 H,s), 5.22 (2 H,s), 6.52 - 6.59 (1 H,m), 6.75 - 6.79 (1 H,m), 6.93 - 6.97 (1 H,m), 7.10 - 7.16 (1 H,m), 7.44 - 7.56 (3 H,m), 7.66 (1 H,d, J=8.4 Hz), 7.82 - 7.89 (1 H,m), 7.93 (2 H,d, J=8.1 Hz), 8.14 (1 H,d, J=7.0 Hz), 8.22 (1 H,d, J=8.1 Hz), 9.60 (1 H,s)

(Working Example 15)

6 - (5 H-phenanthridine-6-on-5-yl) -N- (2 -amino phenyl) hexanamide (example compound no. 5-14)

2 and 3 -dihydro-1H-benzo in place of [de] isoquinoline object compound was acquired inplace of 5 H-phenanthridine-6-on, 4- bromomethyl methyl benzoate making use of 6 -bromo hexanoic acid ethyl, to similar to Working Example 4.

NMR(400MHz,DMSO-d₆): 1.44-1.54(2H,m), 1.68-1.77(4H,m), 2.42(2H,t, J=7.3Hz), 4.38(2H,t, J=7.6Hz), 7.20-7.28(3H,m), 7.32-7.38(2H,m), 7.62-7.68(3H,m), 7.85-7.89(1H,m), 8.39(1H,d, J=8.0Hz), 8.54(2H,t, J=8.7Hz)

(実施例 16)

6-(ベンゾ[de]イソキノリン-1,3-ジオン-2-イル)-N-(2-アミノフェニル)ヘキサナムド(例示化合物番号 5-1)

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりにベンゾ[de]イソキノリン-1,3-ジオン、4-ブロモメチル安息香酸メチルのかわりに 6-ブロモヘキサナム酸エチルを用い、実施例 4 と同様にして目的物を得た。

NMR (400MHz,DMSO-d₆): 1.48-1.54(2H,m), 1.67-1.76(4H,m), 2.33(2H,t, J=7.3Hz), 4.22(2H,t, J=7.6Hz), 6.52-6.59(1H,m), 6.74-6.80(1H,m), 7.18-7.22(1H,m), 7.83-7.85(2H,m), 7.92-7.96(2H,m), 8.17-8.19(1H,m), 8.58-8.84(2H,m)

(実施例 17)

4-(1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン-1-イル)エチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド(例示化合物番号 1-20)

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに 1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン、4-ブロモメチル安息香酸メチルのかわりに 4-(2-ブロモエチル)安息香酸メチルを用い、実施例 4 と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz,DMSO-d₆): 3.13(2H,t, J=7.1Hz), 4.19(2H,t, J=7.1Hz), 4.87(2H,s), 6.58(1H,t, J=7.4Hz), 6.77(1H,d, J=6.9Hz), 6.96(1H,t, J=8.0Hz), 7.14(1H,d, J=7.4Hz), 7.24(1H,d, J=7.1Hz), 7.38-7.41(2H,m), 7.55-7.66(3H,m), 7.77-7.82(1H,m), 7.87(1H,d, J=8.0Hz), 8.01-8.05(1H,m), 8.15-8.20(1H,m), 9.60(1H,s)

(実施例 18)

6-(2,3-ジヒドロベンゾ[de]イソキノリン-1-オン-2-イル)-N-(2-アミノフェニル)ヘキサナムド(例示化合物番号 5-2)

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに 2,3-ジヒドロベンゾ[de]イソキノリン-1-オン、4-ブロモメチル安息香酸メチルのかわりに 6-ブロモヘキサナム酸エチルを用い、実施例 4 と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz,DMSO-d₆): 1.48-1.56(2H,m), 1.67-1.84(4H,m), 2.07-2.11(2H,m), 3.58(2H,t,

nmr (400 MHz, DMSO-d₆): 1.44 - 1.54 (2 H,m), 1.68 - 1.77 (4 H,m), 2.42 (2 H,t, J=7.3 Hz), 4.38 (2 H,t, J=7.6 Hz), 7.20 - 7.28 (3 H,m), 7.32 - 7.38 (2 H,m), 7.62 - 7.68 (3 H,m), 7.85 - 7.89 (1 H,m), 8.39 (1 H,d, J=8.0 Hz), 8.54(2 H,t, J=8.7 Hz)

(Working Example 16)

6 - (benzo [de] isoquinoline-1, 3- dion -2- yl) -N- (2 -amino phenyl) hexanamide (example compound no. 5-1)

2 and 3 -dihydro-1H-benzo in place of [de] isoquinoline object compound was acquired inplace of benzo [de] isoquinoline-1, 3- dion、 4- bromomethyl methyl benzoate making use of 6 -bromo hexane acid ethyl, to similar to the Working Example 4.

nmr (400 MHz, DMSO-d₆): 1.48 - 1.54 (2 H,m), 1.67 - 1.76 (4 H,m), 2.33 (2 H,t, J=7.3 Hz), 4.22 (2 H,t, J=7.6 Hz), 6.52 - 6.59 (1 H,m), 6.74 - 6.80 (1 H,m), 7.18 - 7.22 (1 H,m), 7.83 - 7.85 (2 H,m), 7.92 - 7.96(2 H,m), 8.17 - 8.19 (1 H,m), 8.58 - 8.84 (2 H,m)

(Working Example 17)

4 - (1 H-benzo [cd] indole -2- on -1- yl) ethyl-N- (2 -amino phenyl) benzamide (example compound no. 1- 20)

2 and 3 -dihydro-1H-benzo in place of [de] isoquinoline object compound was acquired inplace of 1 H-benzo [cd] indole -2- on、 4- bromomethyl methyl benzoate 4 - making use of (2 -bromoethyl) methyl benzoate, to similar to Working Example 4.

nmr (400 MHz, DMSO-d₆): 3.13 (2 H,t, J=7.1 Hz), 4.19 (2 H,t, J=7.1 Hz), 4.87 (2 H,s), 6.58 (1 H,t, J=7.4 Hz) 6.77 (1 H,d, J=6.9 Hz), 6.96 (1 H,t, J=8.0 Hz), 7.14(1 H,d, J=7.4 Hz), 7.24 (1 H,d, J=7.1 Hz), 7.38 - 7.41 (2 H,m), 7.55 - 7.66 (3 H,m), 7.77 - 7.82 (1 H,m), 7.87 (1 H,d, J=8.0 Hz), 8.01 - 8.05 (1 H,m), 8.15 - 8.20 (1 H,m), 9.60 (1 H,s)

(Working Example 18)

6 - (2 and 3 -dihydro benzo [de] isoquinoline -1- on -2- yl) -N- (2 -amino phenyl) hexanamide (example compound no. 5-2)

2 and 3 -dihydro-1H-benzo in place of [de] isoquinoline 2 and 3 -dihydro benzo object compound wasacquired in place of [de] isoquinoline -1- on、 4- bromomethyl methyl benzoate making use of 6 -bromo hexane acid ethyl, to similar to Working Example 4.

nmr (400 MHz, DMSO-d₆): 1.48 - 1.56 (2 H,m), 1.67 - 1.84 (4 H,m), 2.07 - 2.11 (2 H,m), 3.58 (2 H,t, J=7.6 Hz), 6.52 -

J=7.6Hz), 6.52-6.59(1H,m), 6.74-6.80(1H,m),
7.16-7.20(1H,m), 7.54-7.67(4H,m),
7.84-7.87(1H,m), 8.18-8.20(1H,m),
8.25-8.29(1H,m)

(実施例 19)

6-(6-ニトロ-1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン-1-イル)-N-(2-アミノフェニル)ヘキサナムド(例示化合物番号 5-6)

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに 6-ニトロ-1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン、4-ブロモメチル安息香酸メチルのかわりに 6-ブロモヘキササン酸エチルを用い、実施例 4 と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz,DMSO-d₆): 1.44-1.55(2H,m),
1.72-1.84(4H,m), 2.12(2H,d, J=7.3Hz),
4.15(2H,t, J=7.6Hz), 6.49-6.53(1H,m),
6.73-6.81(1H,m), 7.18-7.21(1H,m), 7.37(1H,d,
J=8.9Hz), 8.12(1H,t, J=8.0Hz), 8.17-8.20(1H,m),
8.55-8.59(2H,m), 8.75-8.77(1H,m)

(実施例 20)

6-(6-(メタンスルホニル)アミノ-1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン-1-イル)-N-(2-アミノフェニル)ヘキサナムド(例示化合物番号 5-8)

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに 6-(メタンスルホニル)アミノ-1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン、4-ブロモメチル安息香酸メチルのかわりに 6-ブロモヘキササン酸エチルを用い、実施例 4 と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz,DMSO-d₆): 1.48-1.55(2H,m),
1.72-1.86(4H,m), 2.10(2H,d, J=7.1Hz),
3.10(3H,s), 4.25(2H,d, J=7.5Hz),
6.49-6.53(1H,m), 6.74-6.80(1H,m), 7.03(1H,d,
J=7.0Hz), 7.18-7.25(1H,m), 7.50(1H,d, J=8.8Hz),
7.74-7.78(1H,m), 8.17-8.20(1H,m),
8.40-8.43(1H,m), 8.55-8.60(1H,m)

(実施例 21)

6-(6-アミノ-1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン-1-イル)-N-(2-アミノフェニル)ヘキサナムド(例示化合物番号 5-7)

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに 6-アミノ-1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン、4-ブロモメチル安息香酸メチルのかわりに 6-ブロモヘキササン酸エチルを用い、実施例 4 と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz,DMSO-d₆): 1.44-1.54(2H,m),
1.74-1.88(4H,m), 2.08-2.10(2H,m), 4.23(2H,d,
J=7.4Hz), 6.50-6.54(1H,m), 6.66-6.80(2H,m),

6.59 (1 H,m), 6.74 - 6.80 (1 H,m), 7.16 - 7.20 (1 H,m), 7.54
- 7.67 (4 H,m), 7.84 - 7.87 (1 H,m), 8.18 - 8.20 (1 H,m), 8.25
- 8.29 (1 H,m)

(Working Example 19)

6 - (6 -nitro-1H-benzo [cd] indole -2- on -1- yl) -N- (2
-amino phenyl) hexanamide (example compound no. 5-6)

2 and 3 -dihydro-1H-benzo in place of [de] isoquinoline 6
-nitro-1H-benzo object compound wasacquired in place of
[cd] indole -2- on、 4- bromomethyl methyl benzoate making
use of 6 -bromo hexane acid ethyl, to similarto Working
Example 4.

nmr (400 MHz, DMSO-d₆): 1.44 - 1.55 (2 H,m), 1.72 - 1.84
(4 H,m), 2.12 (2 H,d, J=7.3 Hz), 4.15 (2 H,t, J=7.6 Hz), 6.49
-6.53 (1 H,m), 6.73 - 6.81 (1 H,m), 7.18 - 7.21 (1 H,m), 7.37
(1 H,d, J=8.9 Hz), 8.12 (1 H,t, J=8.0 Hz), 8.17 - 8.20(1
H,m), 8.55 - 8.59 (2 H,m), 8.75 - 8.77 (1 H,m)

(Working Example 2 0)

6 - (6 - (methane sulfonyl) amino-1H-benzo [cd] indole -2-
on -1- yl) -N- (2 -amino phenyl) hexanamide (example
compound no. 5-8)

2 and 3 -dihydro-1H-benzo in place of [de] isoquinoline 6 -
object compound was acquired inplace of (methane sulfonyl)
amino-1H-benzo [cd] indole -2- on、 4- bromomethyl methyl
benzoate making use of 6 -bromo hexane acid ethyl, to similar
to Working Example 4.

nmr (400 MHz, DMSO-d₆): 1.48 - 1.55 (2 H,m), 1.72 - 1.86
(4 H,m), 2.10 (2 H,d, J=7.1 Hz), 3.10 (3 H,s), 4.25 (2 H,d,
J=7.5 Hz), 6.49 - 6.53 (1 H,m), 6.74 - 6.80 (1 H,m), 7.03 (1
H,d, J=7.0 Hz), 7.18 - 7.25 (1 H,m), 7.50 (1 H,d, J=8.8 Hz),
7.74 - 7.78 (1 H,m), 8.17 - 8.20 (1 H,m), 8.40 - 8.43 (1 H,m),
8.55 - 8.60 (1 H,m)

(Working Example 2 1)

6 - (6 -amino-1H-benzo [cd] indole -2- on -1- yl) -N- (2
-amino phenyl) hexanamide (example compound no. 5-7)

2 and 3 -dihydro-1H-benzo in place of [de] isoquinoline 6
-amino-1H-benzo object compound wasacquired in place of
[cd] indole -2- on、 4- bromomethyl methyl benzoate making
use of 6 -bromo hexane acid ethyl, to similarto Working
Example 4.

nmr (400 MHz, DMSO-d₆): 1.44 - 1.54 (2 H,m), 1.74 - 1.88
(4 H,m), 2.08 - 2.10 (2 H,m), 4.23 (2 H,d, J=7.4 Hz), 6.50 -
6.54 (1 H,m), 6.66 - 6.80 (2 H,m), 6.92 - 6.94 (1 H,m), 7.13

6.92-6.94(1H,m), 7.13-7.21(1H,m),
7.37-7.42(1H,m), 8.10-8.16(1H,m),
8.22-8.30(1H,m)

(実施例 22)

5-(1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン-1-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)チオフェン-2-カルボキサミド(例示化合物番号 4-5)

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに 1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン、4-ブロモメチル安息香酸メチルのかわりに 5-ブロモメチルチオフェン-2-カルボン酸メチルを用い、実施例 4 と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz,DMSO-d₆): 5.38(2H,s),
7.26-7.36(5H,m), 7.43-7.45(1H,m),
7.55-7.59(1H,m), 7.68(1H,d, J=8.5Hz),
7.83-7.86(1H,m), 8.07(1H,d, J=3.9Hz)

(実施例 23)

4-(ベンゾ[de]イソキノリン-1,3-ジオン-2-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド(例示化合物番号 1-1)

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりにベンゾ[de]イソキノリン-1,3-ジオンを用い、実施例 4 と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz,DMSO-d₆): 4.79-4.90(1H,m),
5.32(1H,s), 6.56(1H,t, J=7.0Hz), 6.71(1H,d,
J=7.0Hz), 6.94(1H,t, J=7.4Hz), 7.12(1H,d,
J=7.4Hz), 7.46(2H,d,J=7.2Hz), 7.87-7.91(4H,m),
8.48-8.54(4H,m), 9.58(1H,s)

(実施例 24)

4-(5H-フェナンスリジン-6-オン-5-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド(例示化合物番号 1-14)

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに 5H-フェナンスリジン-6-オンを用い、実施例 4 と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz,DMSO-d₆): 1.46-1.52(2H,m),
1.67-1.77(4H,m), 2.34(2H,t, J=7.4Hz), 4.37(2H,t,
J=7.4Hz), 6.52(1H,t, J=6.9Hz), 6.71(1H,d,
J=6.9Hz), 6.88(1H,t, J=7.2Hz), 7.11-7.14(1H,m),
7.37-7.40(1H,m), 7.59-7.68(3H,m),
7.80-7.88(1H,m), 8.32-8.39(1H,m),
8.45-8.56(2H,m), 9.09(1H,s)

(実施例 25)

2-(1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン-1-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ピリジン-5-カルボキサミド

- 7.21 (1 H,m), 7.37 -7.42 (1 H,m), 8.10 - 8.16 (1 H,m), 8.22 - 8.30 (1 H,m)

(Working Example 2 2)

5 - (1 H-benzo [cd] indole -2- on -1- yl) methyl-N- (2 -amino phenyl) thiophene -2- carboxamide (example compound no. 4- 5)

2 and 3 -dihydro-1H-benzo in place of [de] isoquinoline object compound was acquired inplace of 1 H-benzo [cd] indole -2- on、 4- bromomethyl methyl benzoate 5 -bromomethyl thiophene - making use of 2-carboxylic acid methyl, to similar to Working Example 4.

nmr (400 MHz, DMSO-d₆): 5.38 (2 H,s), 7.26 - 7.36 (5 H,m), 7.43 - 7.45 (1 H,m), 7.55 - 7.59 (1 H,m), 7.68 (1 H,d, J=8.5 Hz), 7.83 - 7.86 (1 H,m), 8.07 (1 H,d, J=3.9 Hz)

(Working Example 2 3)

4 - (benzo [de] isoquinoline-1, 3- dion -2- yl) methyl-N- (2 -amino phenyl) benzamide (example compound no. 1- 1)

2 and 3 -dihydro-1H-benzo object compound was acquired in place of [de] isoquinoline makinguse of benzo [de] isoquinoline-1, 3- dion, to similar to Working Example 4.

nmr (400 MHz, DMSO-d₆): 4.79 - 4.90 (1 H,m), 5.32 (1 H,s), 6 and 56 (1 H,t, J=7.0 Hz), 6.71 (1 H,d, J=7.0 Hz), 6.94 (1 H,t, J=7.4 Hz), 7.12(1 H,d, J=7.4 Hz), 7.46 (2 H,d,J=7.2 Hz), 7.87 - 7.91 (4 H,m), 8.48 - 8.54 (4 H,m), 9.58 (1 H,s)

(Working Example 2 4)

4 - (5 H-phenanthridine-6-on-5-yl) methyl-N- (2 -amino phenyl) benzamide (example compound no. 1- 14)

2 and 3 -dihydro-1H-benzo object compound was acquired in place of [de] isoquinoline makinguse of 5 H-phenanthridine-6-on, to similar to Working Example 4.

nmr (400 MHz, DMSO-d₆): 1.46 - 1.52 (2 H,m), 1.67 - 1.77 (4 H,m), 2.34 (2 H,t, J=7.4 Hz), 4.37 (2 H,t, J=7.4 Hz), 6.52 (1 H,t, J=6.9 Hz),6.71 (1 H,d, J=6.9 Hz), 6.88 (1 H,t, J=7.2 Hz), 7.11 - 7.14 (1 H,m), 7.37 - 7.40 (1 H,m), 7.59 - 7.68 (3 H,m), 7.80- 7.88 (1 H,m), 8.32 - 8.39 (1 H,m), 8.45 - 8.56 (2 H,m), 9.09 (1 H,s)

(Working Example 2 5)

2 - (1 H-benzo [cd] indole -2- on -1- yl) methyl-N- (2 -amino phenyl) pyridine-5-carboxamide (example compound no. 2-

D(例示化合物番号 2-5)

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに 1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン、4-ブロモメチル安息香酸メチルのかわりに 2-ブロモメチルピリジン-5-カルボン酸メチルを用い、実施例 4 と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz,DMSO-d₆): 4.99(2H,s),
6.54-6.57(1H,m), 6.77-6.82(1H,m),
7.22-7.26(1H,m), 7.44-7.55(2H,m),
7.69-7.78(2H,m), 7.99-8.07(2H,m),
8.32-8.41(4H,m)

(実施例 26)

4-(2,3-ジヒドロベンゾ[de]イソキノリン-1-オン-2-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド(例示化合物番号 1-2)

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに 2,3-ジヒドロベンゾ[de]イソキノリン-1-オンを用い、実施例 4 と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz,DMSO-d₆): 4.22(2H,s),
4.88(2H,s), 6.50-6.55(1H,m), 6.72-6.80(1H,m),
7.22-7.28(1H,m), 7.50-7.62(4H,m),
7.66-7.69(2H,m), 7.89-7.97(3H,m),
8.30-8.34(2H,m)

(実施例 27)

4-(1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン-1-イル)プロピル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド(例示化合物番号 1-25)

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに 1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン、4-ブロモメチル安息香酸メチルのかわりに 4-(3-ブロモプロピル)安息香酸メチルを用い、実施例 4 と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz,DMSO-d₆): 2.06-2.10(2H,m),
2.79-2.83(2H,m),
3.95-3.97(2H,m), 6.53-6.57(1H,m),
6.72-6.80(1H,m), 6.97-7.02(2H,m),
7.20-7.26(3H,m), 7.42-7.50(1H,m),
7.65-7.75(2H,m), 7.91-8.00(2H,m),
8.30-8.41(2H,m)

(実施例 28)

4-(1H-キノリン-2-オン-1-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド(例示化合物番号 1-9)

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに 1H-キノリン-2-オンを用い、実施例 4 と同様にして目的物を得た。

5)

2 and 3 -dihydro-1H-benzo in place of [de] isoquinoline object compound was acquired in place of 1 H-benzo [cd] indole -2- on, 4- bromomethyl methyl benzoate 2 -bromomethyl pyridine - making use of 5-carboxylic acid methyl, to similar to Working Example 4.

nmr (400 MHz, DMSO-d₆): 4.99 (2 H,s), 6.54 - 6.57 (1 H,m), 6.77 - 6.82 (1 H,m), 7.22 - 7.26 (1 H,m), 7.44 - 7.55 (2 H,m), 7.69 - 7.78 (2 H,m), 7.99 - 8.07 (2 H,m), 8.32 - 8.41 (4 H,m)

(Working Example 2 6)

4 - (2 and 3 -dihydro benzo [de] isoquinoline -1- on -2- yl) methyl-N- (2 -amino phenyl) benzamide (example compound no. 1- 2)

2 and 3 -dihydro-1H-benzo object compound was acquired in place of [de] isoquinoline 2 and 3-dihydro benzo making use of [de] isoquinoline -1- on, to similar to Working Example 4.

nmr (400 MHz, DMSO-d₆): 4.22 (2 H,s), 4.88 (2 H,s), 6.50 - 6.55 (1 H,m), 6.72 - 6.80 (1 H,m), 7.22 - 7.28 (1 H,m), 7.50 - 7.62 (4 H,m), 7.66 - 7.69 (2 H,m), 7.89 - 7.97 (3 H,m), 8.30 - 8.34(2 H,m)

(Working Example 2 7)

4 - (1 H-benzo [cd] indole -2- on -1- yl) propyl-N- (2 -amino phenyl) benzamide (example compound no. 1- 25)

2 and 3 -dihydro-1H-benzo in place of [de] isoquinoline object compound was acquired in place of 1 H-benzo [cd] indole -2- on, 4- bromomethyl methyl benzoate 4 - making use of (3 -bromo propyl) methyl benzoate, to similar to Working Example 4.

nmr (400 MHz, DMSO-d₆): 2.06 - 2.10 (2 H,m), 2.79 - 2.83 (2 H,m), 3.95 - 3.97 (2 H,m), 6.53 - 6.57(1 H,m), 6.72 - 6.80 (1 H,m), 6.97 - 7.02 (2 H,m), 7.20 - 7.26 (3 H,m), 7.42 - 7.50 (1 H,m), 7.65 - 7.75 (2 H,m), 7.91 - 8.00 (2 H,m), 8.30 - 8.41 (2 H,m)

(Working Example 2 8)

4 - (1 H-quinoline -2- on -1- yl) methyl-N- (2 -amino phenyl) benzamide (example compound no. 1- 9)

2 and 3 -dihydro-1H-benzo object compound was acquired in place of [de] isoquinoline making use of 1 H-quinoline -2- on, to similar to Working Example 4.

NMR(400MHz,DMSO-d₆): 5.05(2H,s),
5.50-5.54(1H,m), 5.71-5.74(1H,m),
6.26-6.30(1H,m), 6.47-6.52(1H,m),
6.78-6.82(2H,m), 7.00-7.03(1H,m),
7.20-7.26(1H,m), 7.38-7.46(3H,m),
7.86-7.89(2H,m), 8.23-8.25(1H,m)

(実施例 29)

5-(1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン-1-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)フラン-2-カルボキサミド
(例示化合物番号 3-5)

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに 1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン、4-ブロモメチル安息香酸メチルのかわりに 5-ブロモメチルフラン-2-カルボン酸メチルを用い、実施例 4 と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz,DMSO-d₆): 4.68(2H,s),
6.34-6.37(2H,m), 6.54-6.60(1H,m),
6.80-6.86(1H,m), 7.20-7.26(1H,m),
7.53-7.55(1H,m), 7.69-7.78(2H,m),
7.97-8.07(2H,m), 8.17-8.21(1H,m),
8.43-8.47(1H,m)

(実施例 30)

4-(ベンゾ[de]イソキノリン-1,3-ジオン-2-イル)プロピル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド(例示化合物番号 1-21)

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりにベンゾ[de]イソキノリン-1,3-ジオン、4-ブロモメチル安息香酸メチルのかわりに 4-(3-ブロモプロピル)安息香酸メチルを用い、実施例 4 と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz,DMSO-d₆): 1.38-1.47(2H,m),
1.61-1.73(2H,m), 2.32(2H,t, J=7.3Hz), 4.07(2H,t, J=7.3Hz),
6.50(1H,t, J=7.4Hz), 6.70(1H,dd, J=8.0,1.2Hz),
6.87(1H,t, J=7.2Hz), 7.11(1H,dd, J=7.9,1.1Hz),
7.86-7.95(2H,m), 8.46-8.52(4H,m), 9.07(1H,s)

(実施例 31)

4-(2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2-イル)プロピル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド(例示化合物番号 1-23)

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに 2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン、4-ブロモメチル安息香酸メチルのかわりに 4-(3-ブロモプロピル)安息香酸メチルを用い、実施例 4 と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz,DMSO-d₆): 2.02-2.09(2H,m),
2.78-2.82(2H,m), 3.64-3.68(2H,m), 4.54(2H,s),

nmr (400 MHz, DMSO-d₆): 5.05 (2 H,s), 5.50 - 5.54 (1 H,m), 5.71 - 5.74 (1 H,m), 6.26 - 6.30 (1 H,m), 6.47 - 6.52 (1 H,m), 6.78 - 6.82 (2 H,m), 7.00 - 7.03 (1 H,m), 7.20 - 7.26 (1 H,m), 7.38 - 7 and 46 (3 H,m), 7 and 86 - 7.89 (2 H,m), 8.23 - 8.25 (1 H,m)

(Working Example 29)

5 - (1 H-benzo [cd] indole -2- on -1- yl) methyl-N- (2 -amino phenyl) furan -2- carboxamide (example compound no. 3- 5)

2 and 3 -dihydro-1H-benzo in place of [de] isoquinoline object compound was acquired inplace of 1 H-benzo [cd] indole -2- on、 4- bromomethyl methyl benzoate making use of 5 -bromomethyl furan -2- carboxylic acid methyl, to similar to the Working Example 4.

nmr (400 MHz, DMSO-d₆): 4.68 (2 H,s), 6.34 - 6.37 (2 H,m), 6.54 - 6.60 (1 H,m), 6.80 - 6.86 (1 H,m), 7.20 - 7.26 (1 H,m), 7.53 - 7.55 (1 H,m), 7.69 - 7.78 (2 H,m), 7.97 - 8.07 (2 H,m), 8.17 - 8.21 (1 H,m), 8.43 - 8.47 (1 H,m)

(Working Example 30)

4 - (benzo [de] isoquinoline-1, 3- dion -2- yl) propyl-N- (2 -amino phenyl) benzamide (example compound no. 1- 21)

2 and 3 -dihydro-1H-benzo in place of [de] isoquinoline object compound was acquired inplace of benzo [de] isoquinoline-1, 3- dion、 4- bromomethyl methyl benzoate 4 - making use of (3 -bromo propyl) methyl benzoate, to similarto Working Example 4.

nmr (400 MHz, DMSO-d₆): 1.38 - 1.47 (2 H,m), 1.61 - 1.73 (2 H,m), 2.32 (2 H,t, J=7.3 Hz), 4.07 (2 H,t, J=7.3 Hz), 6.50 (1 H,t, J=7.4 Hz), 6.70 (1 H,dd, J=8.0,1.2 Hz), 6 and 87 (1 H,t, J=7.2 Hz), 7.11 (1 H,dd, J=7.9,1.1 Hz), 7.86 - 7.95 (2 H,m), 8.46 - 8.52 (4 H,m), 9.07 (1 H,s)

(Working Example 31)

4 - (2 and 3 -dihydro-1H-benzo [de] isoquinoline -2- yl) propyl-N- (2 -amino phenyl) benzamide (example compound no. 1- 23)

2 and 3 -dihydro-1H-benzo in place of [de] isoquinoline 2 and 3 -dihydro-1H-benzo object compound wasacquired in place of [de] isoquinoline、 4- bromomethyl methyl benzoate 4 - making use of (3 -bromo propyl) methyl benzoate, tosimilar to Working Example 4.

nmr (400 MHz, DMSO-d₆): 2.02 - 2.09 (2 H,m), 2.78 - 2.82 (2 H,m), 3.64 - 3.68 (2 H,m), 4.54 (2 H,s), 6.50 - 6.55 (1

6.50-6.55(1H,m),
6.96-7.03(2H,m),
7.54-7.67(4H,m),
8.20-8.29(2H,m)

6.71-6.79(1H,m),
7.20-7.27(3H,m),
7.85-7.87(1H,m),

H,m), 6.71 - 6.79 (1 H,m), 6.96 - 7.03 (2 H,m), 7.20 - 7.27 (3 H,m), 7.54 - 7.67 (4 H,m), 7.85 - 7.87 (1 H,m), 8.20 - 8.29 (2 H,m)

(実施例 32)

4-(1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド(例示化合物番号 1-53)

(32-1)4-クロロメチルカルボニルアミノ安息香酸

4-アミノ安息香酸(1.37g)をジクロロメタン(10.0ml)に溶かし、0 deg C でピリジン(2.0ml)を加えた。

次いで 2-クロロ酢酸クロライド(1.19g)をゆっくり滴下し、室温で4時間攪拌した。

再び0 deg C に冷却し飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルを加えた。

生じた固体をろ取、洗浄して目的物(1.79g)を得た。

NMR(400MHz, CDCl₃-DMSO-d₆): 4.18(2H, s), 7.71(2H, d, J=8.8Hz), 7.97(2H, d, J=8.8Hz), 10.15(1H, s)

(32-2)4-クロロメチルカルボニルアミノ-N-(2-tert-ブチルオキシカルボニルアミノフェニル)ベンズアミド

4-クロロメチルカルボニルアミノ安息香酸(427.2mg)をジクロロメタン(7.0ml)に溶かし、0 deg C でしゅう酸クロライド(0.14ml)をゆっくり滴下した。

次いで数滴のジメチルホルムアミドを加え、室温で2時間攪拌した。

溶媒を留去して得られる粗精製物中にトルエンを加え再び減圧下で溶媒を留去した。

これを2回繰り返して得られる4-クロロメチルカルボニルアミノ安息香酸クロライドの粗精製物を続く反応に用いた。

この4-クロロメチルカルボニルアミノ安息香酸クロライドをジクロロメタン(8.0ml)に溶かし、0 deg C で2-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)アニリン(416.5mg)を加えて室温で5時間攪拌した。

反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、溶媒を留去して得られた残渣をシリカ

(Working Example 32)

4-(1 H-benzo [cd] indole -2- on -1- yl) methyl carbonyl amino-N- (2 -amino phenyl) benzamide (example compound no. 1- 53)

(32 - 1) 4 -chloromethyl carbonyl amino benzoic acid

4 -amino benzoic acid (1.37 g) was melted in dichloromethane (10.0 ml), pyridine (2.0 ml) was added with 0 deg C.

Next, 2 -chloroacetic acid it dripped chloride (1.19 g) slowly, 4 hours agitated with room temperature.

Again, it cooled in 0 deg C and added saturated ammonium chloride aqueous solution and ethylacetate.

Filtering and washing solid which it occurs it acquired object compound (1.79 g).

nmr (400 MHz, CDCl₃-DMSO-d₆): 4.18 (2 H, s), 7.71 (2 H, d, J=8.8 Hz), 7.97 (2 H, d, J=8.8 Hz), 10.15 (1 H, s)

(32 - 2) 4 -chloromethyl carbonyl amino-N- (2 -tert-butyl oxycarbonyl amino phenyl) benzamide

4 -chloromethyl carbonyl amino benzoic acid (427.2 mg) was melted in dichloromethane (7.0 ml), oxalic acid chloride (0.14 ml) was dripped slowly with 0 deg C.

Next 2 hours it agitated with room temperature including dimethylformamide of the several drops.

Removing solvent, again in crudely purified product which is acquired it removed solvent under vacuum including toluene.

This twice 4 -chloromethyl carbonyl amino benzoic acid where over again it is acquired crudely purified product of chloride was used for reaction which continues.

These 4 -chloromethyl carbonyl amino benzoic acid it dissolved chloride in dichloromethane (8.0 ml), with 0 deg C 5 hours it agitated with room temperature 2 - including (tert-butyl oxycarbonyl amino) aniline (416.5 mg).

You opened reaction mixture to saturated ammonium chloride aqueous solution, extracted with ethylacetate.

You washed extracted liquid with saturated saline, dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, removing solvent, it refined residue which

ゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し目的物(390.1mg)を得た。

NMR (400MHz, DMSO-d₆): 1.42(9H, s), 4.29(2H, s), 7.16(1H, t, J=7.8Hz), 7.17(1H, d, J=7.8Hz), 7.52(1H, d, J=7.8Hz), 7.53(1H, d, J=7.8Hz), 7.72(2H, d, J=8.8Hz), 7.93(2H, d, J=8.8Hz), 8.61-8.72(1H, brm), 9.76(1H, s), 10.58(1H, brm)

(32-3)4-(1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-N-(2-*t*-ブチルオキシカルボニルアミノフェニル)ベンズアミド

1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン(135.4mg)をジメチルホルムアミド(2.0mL)に溶かし、0 deg C で炭酸カリウム(331.7mg)を加えた。

しばらく攪拌した後、4-クロロメチルカルボニルアミノ-N-(2-*t*-ブチルオキシカルボニルアミノフェニル)ベンズアミド(175mg)を加え、室温で 1 時間、60 deg C で 2 時間攪拌した。

再び 0 deg C に冷却した系内に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物(142.4mg)を得た。

NMR (400MHz, DMSO-d₆): 1.43(9H, s), 4.84(2H, s), 7.11-7.24(2H, m), 7.47-7.60(3H, m), 7.68(1H, d, J=8.8Hz), 7.73(2H, d, J=8.8Hz), 7.85(1H, t, J=7.8Hz), 7.93(2H, d, J=8.8Hz), 8.11(1H, d, J=7.8Hz), 8.24(1H, d, J=7.8Hz), 8.55(1H, t, J=7.8Hz), 8.62-8.74(1H, brm), 9.71-9.83(1H, brm), 10.62-10.73(1H, brm).

(32-4)4-(1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド

先の反応により得た 4-(1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン-1-イル)メチルカルボニルアミノ-N-(2-*t*-ブチルオキシカルボニルアミノフェニル)ベンズアミド(140mg)をジクロロメタン(3.0mL)に溶かし、室温でトリフルオロ酢酸(1.5mL)をゆっくり加えて 3 時間攪拌した。

減圧下、溶媒を留去して得られる固体中にトルエンを加えて再び溶媒を留去した。

固体を塩化メチレンで洗浄することにより目的物(92.7mg)を得た。

itacquires with silica gel column chromatography and acquired object compound (390.1 mg).

nmr (400 MHz, DMSO-d₆): 1.42 (9 H, s), 4.29 (2 H, s), 7.16 (1 H, t, J=7.8 Hz), 7.17 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.52 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.53 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.72 (2 H, d, J=8.8 Hz), 7.93 (2 H, d, J=8.8 Hz), 8.61 - 8.72 (1 H, brm), 9.76 (1 H, s), 10.58 (1 H, brm)

(32 - 3) 4 - (1 H-benzo [cd] indole -2- on -1- yl) methyl carbonyl amino-N- (2 -*t*-butyl oxycarbonyl amino phenyl) benzamide

1 H-benz [cd] indole -2- on (135.4 mg) was melted in dimethylformamide (2.0 ml), potassium carbonate (331.7 mg) was added with 0 deg C.

After agitating for a while, with room temperature 2 hours it agitated with 1 hour, 60 deg C 4 -chloromethyl carbonyl amino-N- including (2 -*t*-butyl oxycarbonyl amino phenyl) benzamide (175 mg).

In inside of system which was cooled again in 0 deg C it extracted with the ethylacetate including saturated ammonium chloride aqueous solution.

You washed extracted liquid with saturated saline, dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, removing solvent, it refined residue which itacquires with silica gel column chromatography, acquired object compound (142.4 mg).

nmr (400 MHz, DMSO-d₆): 1.43 (9 H, s), 4.84 (2 H, s), 7.11 - 7.24 (2 H, m), 7.47 - 7.60 (3 H, m), 7.68 (1 H, d, J=8.8 Hz), 7.73 (2 H, d, J=8.8 Hz), 7.85 (1 H, t, J=7.8 Hz), 7.93 (2 H, d, J=8.8 Hz), 8.11 (1 H, d, J=7.8 Hz), 8.24 (1 H, d, J=7.8 Hz), 8.55 (1 H, t, J=7.8 Hz), 8.62 - 8.74 (1 H, brm), 9.71 - 9.83 (1 H, brm), 10.62 - 10.73 (1 H, brm).

(32 - 4) 4 - (1 H-benzo [cd] indole -2- on -1- yl) methyl carbonyl amino-N- (2 -amino phenyl) benzamide

4 it acquires with reaction ahead - it melted (1 H-benzo [cd] indole -2- on -1- yl) methyl carbonyl amino-N- (2 -*t*-butyl oxycarbonyl amino phenyl) benzamide (140 mg) in dichloromethane (3.0 ml), added trifluoroacetic acid (1.5 ml) slowly with room temperature and 3 hours agitated.

Under vacuum, removing solvent, again it removed solvent in the solid which is acquired including toluene.

object compound (92.7 mg) was acquired by washing solid with methylene chloride.

NMR (400MHz, DMSO-d₆): 4.72(2H, s), 6.80(1H, t, J=8.0Hz), 6.92(1H, d, J=8.0Hz), 7.01(1H, t, J=8.0Hz), 7.10(1H, d, J=7.3Hz), 7.16(1H, d, J=8.0Hz), 7.45(1H, t, J=7.3Hz), 7.57(1H, d, J=8.1Hz), 7.62(2H, d, J=8.5Hz), 7.74(1H, t, J=8.1Hz), 7.87(2H, d, J=8.5Hz), 8.00(1H, d, J=7.3Hz), 8.13(1H, d, J=8.1Hz), 9.81(1H, s), 10.59(1H, s)

(実施例 33)

4-(2-(1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン-1-イル)エチル)カルボニルアミノメチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド(例示化合物番号 1-71)

2-クロロ酢酸クロリドのかわりに 3-ブロモプロピオン酸クロリド、4-アミノ安息香酸のかわりに 4-アミノメチル安息香酸を用い、実施例 32 と同様にして目的物を得た。

NMR (400MHz, DMSO-d₆): 2.64(2H, t, J=6.8Hz), 4.16(2H, t, J=6.8Hz), 4.27(2H, d, J=5.8Hz), 4.87(2H, s), 6.59(1H, t, J=6.8Hz), 6.78(1H, d, J=7.7Hz), 6.97(1H, t, J=7.7Hz), 7.16(1H, d, J=7.7Hz), 7.17(1H, d, J=6.8Hz), 7.20(2H, d, J=7.8Hz), 7.54(1H, t, J=7.7Hz), 7.64(1H, d, J=7.8Hz), 7.77(1H, d, J=7.8Hz), 7.81(1H, t, J=7.8Hz), 8.06(1H, d, J=6.8Hz), 8.19(1H, d, J=7.8Hz), 8.54(1H, t, J=5.8Hz), 9.58(1H, s).

(実施例 34)

6-(3,4-ジヒドロ-1H-キノザリン-2-オン-3-イル)-N-(2-アミノフェニル)ヘキサナムド(例示化合物番号 5-18)

(34-1) 6-(2-ニトロフェニルメチルアミノ)ヘキサナム酸 n-ヘキシルエステル

6-アミノヘキサナム酸 n-ヘキシルエステル・p-トルエンスルホン酸塩(2.13g)をジメチルホルムアミド(8.0mL)に溶かし、これを 0 deg C に冷却した。

炭酸カリウム(2.07g)を加えしばらく攪拌した後、2-ブロモメチルニトロベンゼン(1.08g)を加えて室温で一晩攪拌した。

反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、目的物(736.3mg)を得た。

NMR (400MHz, CDCl₃): 0.89(3H, t, J=6.8Hz),

nmr (400 MHz, DMSO-d₆): 4.72 (2 H, s), 6.80 (1 H, t, J=8.0 Hz), 6.92 (1 H, d, J=8.0 Hz), 7.01 (1 H, t, J=8.0 Hz), 7.10 (1 H, d, J=7.3 Hz), 7.16 (1 H, d, J=8.0 Hz), 7.45 (1 H, t, J=7.3 Hz), 7.57 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.62 (2 H, d, J=8.5 Hz), 7.74 (1 H, t, J=8.1 Hz), 7.87 (2 H, d, J=8.5 Hz), 8.00 (1 H, d, J=7.3 Hz), 8.13 (1 H, d, J=8.1 Hz), 9.81 (1 H, s), 10.59 (1 H, s)

(Working Example 33)

4 - (2 - (1 H-benzo [cd] indole -2- on -1- yl) ethyl) carbonyl aminomethyl-N- (2 -amino phenyl) benzamide (example compound no. 1- 71)

2 -chloroacetic acid in place of chloride 3 -bromo propionyl chloride、4- amino benzoic acid object compound was acquired inchange making use of 4 -aminomethyl benzoic acid, to similar to Working Example 32.

nmr (400 MHz, DMSO-d₆): 2.64 (2 H, t, J=6.8 Hz), 4.16 (2 H, t, J=6.8 Hz), 4.27 (2 H, d, J=5.8 Hz), 4.87 (2 H, s), 6.59 (1 H, t, J=6.8 Hz), 6.78 (1 H, d, J=7.7 Hz), 6.97 (1 H, t, J=7.7 Hz), 7.16 (1 H, d, J=7.7 Hz), 7.17 (1 H, d, J=6.8 Hz), 7.20 (2 H, d, J=7.8 Hz), 7.54 (1 H, t, J=7.7 Hz), 7.64 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.77 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.81 (1 H, t, J=7.8 Hz), 8.06 (1 H, d, J=6.8 Hz), 8.19 (1 H, d, J=7.8 Hz), 8.54 (1 H, t, J=5.8 Hz), 9.58 (1 H, s).

(Working Example 34)

6 - (3 and 4 -dihydro-1H-quinazoline -2- on-3- yl) -N- (2 -amino phenyl) hexanamide (example compound no. 5-18)

(34 - 1) 6 - (2 -nitrophenyl methylamino) hexanoic acid n-hexyl ester

6 -amino hexanoic acid n- hexyl ester * p-toluenesulfonic acid salt (2.13 g) was melted in dimethylformamide (8.0 ml), this was cooled in 0 deg C.

overnight it agitated with room temperature after agitating for a while including potassium carbonate (2.07 g), 2 -bromomethyl nitrobenzene including (1.08 g).

You opened reaction mixture to saturated ammonium chloride aqueous solution, extracted with ethylacetate.

You washed extracted liquid with saturated saline, dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, removing solvent, refining residue which itacquires with silica gel column chromatography, it acquired object compound (736.3 mg).

nmr (400 MHz, CDCl₃): 0.89 (3 H, t, J=6.8 Hz),

1.24-1.41(8H, m), 1.44-1.59(2H, m), 1.59-1.72(4H, m), 2.29(2H, t, J=7.8Hz), 2.63(2H, d, J=6.9Hz), 4.02(2H, s), 4.05(2H, d, J=7.8Hz), 7.41(1H, t, J=6.9Hz), 7.59(1H, d, J=6.9Hz), 7.61(1H, d, J=6.9Hz), 7.94(1H, t, J=6.9Hz)

(34-2)6-(2-アミノフェニルメチルアミノ)ヘキサノ酸 n-ヘキシルエステル

6-(2-ニトロフェニルメチルアミノ)ヘキサノ酸 n-ヘキシルエステル(733mg)をメタノール(8.0mL)に溶かし、ここに 10%パラジウム炭素(8mg)を加えて水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。

触媒をセライトでろ過した。

減圧下、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して目的物(527.5mg)を得た。

NMR (400MHz, CDCl₃): 0.89(3H, t, J=7.8Hz), 1.23-1.41(8H, m), 1.44-1.58(2H, m), 1.59-1.70(4H, m), 2.29(2H, t, J=6.8Hz), 2.62(2H, d, J=7.8Hz), 3.78(2H, s), 4.05(2H, d, J=6.9Hz), 6.65(1H, d, J=6.8Hz), 6.67(1H, t, J=6.8Hz), 7.01(1H, d, J=6.8Hz), 7.08(1H, t, J=6.8Hz)

(34-3)6-(3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン-3-イル)ヘキサノ酸 n-ヘキシルエステル

6-(2-アミノフェニルメチルアミノ)ヘキサノ酸 n-ヘキシルエステル(365mg)をジクロロメタン(8.0mL)に溶かし、ピリジン(0.28mL)を加えて 0 deg C に冷却した。

次いでジシクロヘキシルカルボジイミド(202.7mg)を加えて室温で3時間攪拌した。

反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して目的物(341.6mg)を得た。

NMR (400MHz, CDCl₃-DMSO-d₆): 1.21-1.26(3H, t, J=7.8Hz), 1.28-1.58(8H, m), 1.63-1.76(6H, m), 2.27(2H, d, J=7.8Hz), 3.33(2H, d, J=7.7Hz), 3.38(2H, d, J=7.7Hz), 4.47(2H, s), 6.76(1H, d, J=8.8Hz), 6.89(1H, t, J=8.8Hz), 7.07(1H, d, J=8.8Hz), 7.13(1H, t, J=8.8Hz), 8.48(1H, s)

(34-4)6-(3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン-3-イル)ヘキサノ酸

1.24 - 1.41 (8 H, m), 1.44 - 1.59 (2 H, m), 1.59 - 1.72 (4 H, m), 2.29 (2 H, t, J=7.8 Hz), 2.63 (2 H, d, J=6.9 Hz), 4.02 (2 H, s), 4.05 (2 H, d, J=7.8 Hz), 7.41 (1 H, t, J=6.9 Hz), 7.59 (1 H, d, J=6.9 Hz), 7.61 (1 H, d, J=6.9 Hz), 7.94 (1 H, t, J=6.9 Hz)

(34 - 2) 6 - (2 -amino phenylmethyl amino) hexanoic acid n-hexyl ester

6 - It melted (2 -nitrophenyl methylamino) hexanoic acid n-hexyl ester (733 mg) in methanol (8.0 ml), here under hydrogen atmosphere, 2 hours it agitated with room temperature including 10% palladium-carbon (8 mg).

catalyst was filtered with celite.

Under vacuum, removing solvent, refining residue which itacquires with silica gel column chromatography, it acquired object compound (527.5 mg).

nmr (400 MHz, CDCl₃): 0.89 (3 H, t, J=7.8 Hz), 1.23 - 1.41 (8 H, m), 1.44 - 1.58 (2 H, m), 1.59 - 1.70 (4 H, m), 2.29 (2 H, t, J=6.8 Hz), 2.62 (2 H, d, J=7.8 Hz), 3.78 (2 H, s), 4.05 (2 H, d, J=6.9 Hz), 6.65 (1 H, d, J=6.8 Hz), 6.67 (1 H, t, J=6.8 Hz), 7.01 (1 H, d, J=6.8 Hz), 7.08 (1 H, t, J=6.8 Hz)

(34 - 3) 6 - (3 and 4 -dihydro-1H-quinazoline -2- on-3- yl) hexanoic acid n-hexyl ester

6 - It melted (2 -amino phenylmethyl amino) hexanoic acid n-hexyl ester (365 mg) in dichloromethane (8.0 ml), it cooled in 0 deg C including pyridine (0.28 ml).

Next 3 hours it agitated with room temperature including dicyclohexyl carbodiimide (202.7 mg).

You opened reaction mixture to water, extracted with ethylacetate.

You washed extracted liquid with saturated saline, dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, removing solvent, refining residue which itacquires with silica gel column chromatography, it acquired object compound (341.6 mg).

nmr (400 MHz, CDCl₃-DMSO-d₆): 1.21 - 1.26 (3 H, t, J=7.8 Hz), 1.28 - 1.58 (8 H, m), 1.63 - 1.76 (6 H, m), 2.27 (2 H, d, J=7.8 Hz), 3.33 (2 H, d, J=7.7 Hz), 3.38 (2 H, d, J=7.7 Hz), 4.47 (2 H, s), 6.76 (1 H, d, J=8.8 Hz), 6.89 (1 H, t, J=8.8 Hz), 7.07 (1 H, d, J=8.8 Hz), 7.13 (1 H, t, J=8.8 Hz), 8.48 (1 H, s)

(34 - 4) 6 - (3 and 4 -dihydro-1H-quinazoline -2- on-3- yl) hexanoic acid

6-(3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン-3-イル)ヘキサノ酸 n-ヘキシルエステル(100mg)をテトラヒドロフラン(2.0mL)および水(1.0mL)に溶かし、水酸化ナトリウム(200mg)を加えて 50 deg C で 8 時間撹拌した。

反応混合物を酢酸エチルで洗浄した。

水層に塩酸を加えて pH=1 とし、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、溶媒を留去して目的物(66.0mg)を得た。

NMR (400MHz, DMSO-d₆): 1.34-1.43(2H, m), 1.59-1.71(4H, m), 2.26(2H, d, J=7.8Hz), 3.40(2H, d, J=7.7Hz), 4.43(2H, s), 6.78(1H, d, J=8.8Hz), 6.88(1H, t, J=8.8Hz), 7.02(1H, d, J=8.8Hz), 7.11(1H, t, J=8.8Hz), 8.52(1H, s)

(34-5)6-(3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン-3-イル)-N-(2-アミノフェニル)ヘキサナムド

6-(3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン-3-イル)ヘキサノ酸(65mg)をジクロロメタン(2.0mL)に溶かし、N-メチルモルホリン(80 μL)とN-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物(51.0mg)を加えて 0 deg C でしばらく撹拌した後、水溶性カルボジイミド 1 塩酸塩(96.0mg)を加えて 10 分撹拌した。

ここに o-フェニレンジアミン(54.1mg)を加えて室温で一晩撹拌した。

反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、溶媒を留去して得られた残渣をジクロロメタンおよびジエチルエーテルで洗浄し、目的物(46.3mg)を得た。

NMR (400MHz, CDCl₃-DMSO-d₆): 1.38-1.49(2H, m), 1.61-1.82(4H, m), 2.40(2H, t, J=6.8Hz), 3.42(2H, t, J=7.8Hz), 4.05-4.31(2H, brm), 4.44(2H, s), 6.67(1H, t, J=6.8Hz), 6.75(1H, d, J=7.8Hz), 6.79(1H, d, J=7.8Hz), 6.88(1H, t, J=6.8Hz), 6.97(1H, t, J=6.8Hz), 7.01(1H, d, J=7.8Hz), 7.11(1H, t, J=6.8Hz), 7.19(1H, d, J=7.8Hz), 8.56(1H, s), 8.91(1H, s)

(実施例 35)

4-(3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン-3-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド(例示化合物 110)

6 - tetrahydrofuran (2.0 ml) and it melted (3 and 4 -dihydro-1H-quinazoline -2- on-3- yl) hexanoic acid n- hexyl ester (100 mg) in water (1.0 ml), 8-hour it agitated with 50 deg C including sodium hydroxide (200 mg).

reaction mixture was washed with ethylacetate.

It made pH=1 in water layer including hydrochloric acid, extracted with the ethylacetate.

You washed extracted liquid with saturated saline, dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, removing solvent, it acquired object compound (66.0 mg).

nmr (400 MHz, DMSO-d₆): 1.34 - 1.43 (2 H, m), 1.59 - 1.71 (4 H, m), 2.26 (2 H, d, J=7.8 Hz), 3.40 (2 H, d, J=7.7 Hz), 4.43 (2 H, s), 6.78 (1 H, d, J=8.8 Hz), 6.88 (1 H, t, J=8.8 Hz), 7.02 (1 H, d, J=8.8 Hz), 7.11 (1 H, t, J=8.8 Hz), 8.52 (1 H, s)

(34 - 5) 6 - (3 and 4 -dihydro-1H-quinazoline -2- on-3- yl) -N- (2 -amino phenyl) hexanamide

6 - It melted (3 and 4 -dihydro-1H-quinazoline -2- on-3- yl) hexanoic acid (65 mg) in dichloromethane (2.0 ml), after agitating for awhile with 0 deg C N- methylmorpholine (80;μl) with including N- hydroxybenzotriazole monohydrate (51.0 mg), 10 min it agitated including water solubility carbodiimide primary salt acid (96.0 mg).

Here overnight it agitated with room temperature including o-phenylenediamine (54.1 mg).

You opened reaction mixture to water, extracted with ethylacetate.

You washed extracted liquid with saturated saline, dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, removing solvent, you washed residue which itacquires with dichloromethane, and diethyl ether acquired object compound (46.3 mg).

nmr (400 MHz, CDCl₃-DMSO-d₆): 1.38 - 1.49 (2 H, m), 1.61 - 1.82 (4 H, m), 2.40 (2 H, t, J=6.8 Hz), 3.42 (2 H, t, J=7.8 Hz), 4.05 - 4.31 (2 H, brm), 4.44 (2 H, s), 6.67 (1 H, t, J=6.8 Hz), 6.75 (1 H, d, J=7.8 Hz), 6.79 (1 H, d, J=7.8 Hz), 6.88 (1 H, t, J=6.8 Hz), 6.97 (1 H, t, J=6.8 Hz), 7.01 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.11 (1 H, t, J=6.8 Hz), 7.19 (1 H, d, J=7.8 Hz), 8.56 (1 H, s), 8.91 (1 H, s)

(Working Example 35)

4 - (3 and 4 -dihydro-1H-quinazoline -2- on-3- yl) methyl-N- (2 -amino phenyl) benzamide (example compound no. 1- 18)

物番号 1-18)

6-アミノヘキサン酸 n-ヘキシルエステル・p-トル
エンシルホン酸塩のかわりに 4-アミノメチル安息
香酸メチルを用い、実施例 34 と同様にして目的
物を得た。

NMR(400MHz,DMSO-d₆): 4.31(2H,s),
4.84-4.66(2H,m), 6.53-6.58(1H,m),
6.77-6.82(2H,m), 7.04-7.08(1H,m),
7.22-7.35(3H,m), 7.43-7.64(2H,m),
8.01-8.10(3H,m)(実施例 36)

4-(3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン-3-イル)プロ
ピル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド(例示化
合物番号 1-38)

6-アミノヘキサン酸 n-ヘキシルエステル・p-トル
エンシルホン酸塩のかわりに 4-(3-アミノプロピ
ル)安息香酸メチルを用い、実施例 34 と同様
にして目的物を得た。

NMR(400MHz,DMSO-d₆): 1.94-1.99(2H,m),
2.44(2H,t, J=7.0Hz), 2.84(2H,t, J=7.1Hz),
4.51-4.72(2H,m), 6.53-6.58(1H,m),
6.74-6.83(2H,m), 7.04-7.10(1H,m),
7.20-7.33(3H,m), 7.40-7.48(2H,m),
7.98-8.05(3H,m)

(実施例 37)

4-(1H-キナゾリン-2,4-ジオン-3-イル)メチル
-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド(例示化合物番
号 1-17)

(37-1)4-(1-(2-トリメチルシリル)エトキシメチル
-1H-キナゾリン-2,4-ジオン-3-イル)メチル安息香
酸メチル

1-(2-トリメチルシリル)エトキシメチル-1H-キナ
ゾリン-2,4-ジオン(2.93g)をジメチルホルムアミド
(50mL)に溶かし、炭酸セシウム(8.83g)および 4-
ブモメチル安息香酸メチル(2.52g)を加えて、室
温で 3 時間撹拌した。

反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出し
た。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリ
ウムで乾燥した。

減圧下、溶媒を留去して得られた残渣をシリカ
ゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキ
サン=1:3)により精製し目的物(3.23g)を得た。

NMR(400MHz,CDCl₃): 0.02(9H,s),
0.91-0.95(2H,m), 3.46-3.50(2H,m), 3.91(3H,s),
5.28(2H,s), 5.40(2H,s), 7.23-7.28(2H,m),

6-amino hexanoic acid n-hexyl ester * p-toluenesulfonic acid
object compound was acquired in place of salt making use of
4-aminomethyl methyl benzoate, to similar to Working
Example 34.

nmr (400 MHz, DMSO-d₆): 4.31 (2 H,s), 4.84 - 4.66 (2
H,m), 6.53 - 6.58 (1 H,m), 6.77 - 6.82 (2 H,m), 7.04 - 7.08 (1
H,m), 7.22 - 7.35 (3 H,m), 7 and 4 3 - 7.64 (2 H,m), 8.01 -
8.10 (3 H,m) (Working Example 36)

4 - (3 and 4 -dihydro-1H-quinazoline -2- on-3- yl) propyl-N-
(2 -amino phenyl) benzamide (example compound no. 1- 38)

6-amino hexanoic acid n-hexyl ester * p-toluenesulfonic acid
object compound was acquired in place of salt 4 - making use
of(3 -aminopropyl) methyl benzoate, to similar to Working
Example 34.

nmr (400 MHz, DMSO-d₆): 1.94 - 1.99 (2 H,m), 2.44 (2 H,t,
J=7.0 Hz), 2.84 (2 H,t, J=7.1 Hz), 4.51 - 4.72 (2 H,m), 6 and
5 3- 6 and 58 (1 H,m), 6.74 - 6.83 (2 H,m), 7.04 - 7.10 (1
H,m), 7.20 - 7.33 (3 H,m), 7.40 - 7.48 (2 H,m), 7.98 - 8.05 (3
H,m)

(Working Example 37)

4 - (1 H-quinazoline-2, 4- dion-3- yl) methyl-N- (2 -amino
phenyl) benzamide (example compound no. 1- 17)

(37 - 1) 4 - (1 - (2 -trimethyl sila Ni jp11)
ethoxymethyl-1H-quinazoline-2, 4- dion-3- yl) methyl
methyl benzoate

1 - It melted (2 -trimethyl sila Ni jp11)
ethoxymethyl-1H-quinazoline-2, 4- dion (2.93 g) in
dimethylformamide (50 ml), 3 hours it agitatedwith room
temperature cesium carbonate (8.83 g) and 4 - including プロ
モ methyl methyl benzoate (2.52 g).

You opened reaction mixture to water, extracted with
ethylacetate.

You washed extracted liquid with saturated saline, dried with
anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, removing solvent, it refined residue which
itacquires with silica gel column chromatography
(ethylacetate: hexane=1:3) and acquired object compound
(3.23 g).

nmr (400 MHz, CD Cl₃): 0.02 (9 H,s), 0.91 - 0.95 (2 H,m),
3.46 - 3.50 (2 H,m), 3.91 (3 H,s), 5.28 (2 H,s), 5.40 (2 H,s),
7.23 - 7.28 (2 H,m), 7.65 (2 H,d, J=8.0 Hz), 7.81 - 7.86 (4

7.65(2H,d, J=8.0Hz), 7.81-7.86(4H,m)

(37-2)4-(1-(2-トリメチルシリニル)エトキシメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン-3-イル)メチル安息香酸

4-(1-(2-トリメチルシリニル)エトキシメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン-3-イル)メチル安息香酸メチル(3.23g)をメタノール(40mL)-テトラヒドロフラン(40mL)に溶かし、1N 水酸化ナトリウム水溶液(20mL)を加え、室温で一晩撹拌した。

反応混合物を、減圧下濃縮し、酢酸エチルで洗浄した。

水層を希塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、溶媒を留去して目的物(1.50g)を得た。

NMR(400MHz, DMSO-d₆): 0.02(9H,s), 0.85-0.91(2H,m), 3.52-3.70(2H,m), 5.26(2H,m), 5.58(2H,s), 7.32-7.37(1H,m), 7.40(2H,d, J=8.2Hz), 7.51(1H,d, J=8.2Hz), 7.78-7.87(3H,m), 8.07(1H,dt, J=7.9Hz, 1.5Hz)

(37-3)4-(1-(2-トリメチルシリニル)エトキシメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン-3-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド

4-(1-(2-トリメチルシリニル)エトキシメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン-3-イル)メチル安息香酸(1.50g)、1,2-フェニレンジアミン(532mg)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物(713mg)、水溶性カルボジイミド 1 塩酸塩(1.01g)をジクロロメタン(30mL)に懸濁し、N-メチルモルホリン(1.2mL)を加え、室温で2時間撹拌した。

反応混合物を水にあげ、ジクロロメタンに抽出した。

抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下、溶媒を留去して目的物(1.20g)を得た。

NMR(400MHz, DMSO-d₆): 0.02(9H,s), 0.98-1.01(2H,m), 3.63-3.79(2H,m), 4.99(1H,s), 5.22(2H,s), 5.57(2H,s), 6.60-6.55(1H,m), 6.75(1H,d, J=7.6Hz), 6.93-6.96(1H,m), 7.12(1H,d, J=7.4Hz), 7.35(1H,t, J=7.1Hz), 7.41(2H,d, J=8.0Hz), 7.51-7.53(1H,m), 7.78-7.81(2H,m), 8.07-8.10(1H,m), 8.60(1H,s)

H,m)

(37-2)4-(1-(2-trimethyl sila Ni jp11) ethoxymethyl-1H-quinazoline-2, 4-dion-3-yl) methyl benzoic acid

4-methanol (40 ml) -tetrahydrofuran it melted (1-(2-trimethyl sila Ni jp11) ethoxymethyl-1H-quinazoline-2, 4-dion-3-yl) methyl methyl benzoate (3.23 g) in (40 ml), the overnight it agitated with room temperature including 1 Nsodium hydroxide water solution (20 ml).

Under vacuum it concentrated reaction mixture, washed with ethylacetate.

It designated water layer as acidic with dilute hydrochloric acid, extracted with ethylacetate.

You washed extracted liquid with water, and saturated saline dried with the anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, removing solvent, it acquired object compound (1.50 g).

nmr (400 MHz, DMSO-d₆): 0.02 (9 H,s), 0.85 - 0.91 (2 H,m), 3.52 - 3.70 (2 H,m), 5.26 (2 H,m), 5.58 (2 H,s), 7.32 - 7.37 (1 H,m), 7.40 (2 H,d, J=8.2 Hz), 7.51 (1 H,d, J=8.2 Hz), 7.78 - 7.87 (3 H,m), 8.07 (1 H,dt, J=7.9 Hz, 1.5 Hz)

(37-3)4-(1-(2-trimethyl sila Ni jp11) ethoxymethyl-1H-quinazoline-2, 4-dion-3-yl) methyl-N-(2-amino phenyl) benzamide

4-(1-(2-trimethyl sila Ni jp11) ethoxymethyl-1H-quinazoline-2, 4-dion-3-yl) methyl benzoic acid (1.50 g), 1 and 2-phenylenediamine (532 mg), N-hydroxybenzotriazole monohydrate (713 mg), suspension it did water solubility carbodiimide primary salt acid (1.01 g) in dichloromethane (30 ml), 2 hours it agitated with the room temperature including N-methylmorpholine (1.2 ml).

You opened reaction mixture to water, extracted in dichloromethane.

saturated aqueous sodium bicarbonate solution, you washed extracted liquid with water, and saturated saline dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, removing solvent, it acquired object compound (1.20 g).

nmr (400 MHz, DMSO-d₆): 0.02 (9 H,s), 0.98 - 1.01 (2 H,m), 3.63 - 3.79 (2 H,m), 4.99 (1 H,s), 5.22 (2 H,s), 5.57 (2 H,s), 6.60 - 6.55 (1 H,m), 6.75 (1 H,d, J=7.6 Hz), 6.93 - 6.96 (1 H,m), 7.12 (1 H,d, J=7.4 Hz), 7.35 (1 H,t, J=7.1 Hz), 7.41 (2 H,d, J=8.0 Hz), 7.51 - 7.53 (1 H,m), 7.78 - 7.91 (3 H,m), 8.07 - 8.10 (1 H,m), 9.60 (1 H,s), 10.01 (1 H,s)

7.78-7.91(3H,m), 8.07-8.10(1H,m), 9.60(1H,s), 10.01(1H,s)

(37-4)4-(1H-キナゾリン-2,4-ジオン-3-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド

4-(1-(2-トリメチルシリニル)エトキシメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン-3-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド(1.20g)をジクロロメタン(25mL)に溶かし、トリフルオロ酢酸(5mL)を加え、室温で3時間撹拌した。

反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、生じた沈殿にジクロロメタンを加えてろ取して、目的物(170mg)を得た。

NMR(400MHz,DMSO-d₆): 5.13(2H,m), 6.50-6.55(1H,m), 6.77-6.84(1H,m), 7.07-7.11(1H,m), 7.22-7.26(3H,m), 7.54-7.60(3H,m), 8.14-8.25(3H,m)

(実施例 38)

4-(1H-キナゾリン-2,4-ジオン-1-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド(例示化合物番号 1-15)

1-(2-トリメチルシリニル)エトキシメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン-3-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド(例示化合物番号 1-15)のかわりに3-ベンジルオキシメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオンを用い、実施例 37 と同様にして目的物を得た。

但し、最終の脱保護は、酸加水分解のかわりに接触還元によって行った。

NMR(400MHz,DMSO-d₆): 5.50(2H,s), 6.55-6.59(1H,m), 6.80-6.88(1H,m), 7.22-7.28(2H,m), 7.44-7.47(1H,m), 7.61-7.78(3H,m), 8.03-8.08(3H,m), 8.13-8.20(1H,m)(実施例 39)

4-(1H-キナゾリン-2,4-ジオン-3-イル)プロピル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド(例示化合物番号 1-37)

4-ブロモ安息香酸メチルのかわりに 4-(3-ブロモプロピル)安息香酸メチルを用い、実施例 37 と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz,DMSO-d₆): 2.13-2.20(2H,m), 2.92-2.96(2H,m), 3.90-3.94(2H,m), 6.47-6.51(1H,m), 6.72-6.79(1H,m), 7.00-7.13(5H,m), 7.22-7.26(2H,m), 7.62-7.66(1H,m), 8.15-8.23(2H,m)

(試験例 1)

(37-4)4-(1 H-quinazoline-2, 4- dion-3- yl) methyl-N- (2 -amino phenyl) benzamide

4 - It melted (1 - (2 -trimethyl sila Ni jp11) ethoxymethyl-1H-quinazoline-2, 4- dion-3- yl) methyl-N- (2 -amino phenyl) benzamide (1.20 g) in dichloromethane (25 ml) , 3 hours itagitated with room temperature including trifluoroacetic acid (5 ml) .

Under vacuum it concentrated reaction mixture, in residue which isacquired filtering in precipitation which it occurs including the saturated aqueous sodium bicarbonate solution, including dichloromethane, it acquired object compound (170 mg) .

nmr (400 MHz, DMSO-d₆) : 5.13 (2 H,m) , 6.50 - 6.55 (1 H,m) , 6.77 - 6.84 (1 H,m) , 7.07 - 7.11 (1 H,m) , 7.22 - 7.26 (3 H,m) , 7.54 - 7.60 (3 H,m) , 8.14 - 8.25 (3 H,m)

(Working Example 38)

4 - (1 H-quinazoline-2, 4- dion -1- yl) methyl-N- (2 -amino phenyl) benzamide (example compound no. 1- 15)

1 - object compound was acquired in place of (2 -trimethyl sila Ni jp11) ethoxymethyl-1H-quinazoline-2, 4- dion making use of 3-benzyloxy methyl-1H-quinazoline-2, 4- dion, to similar to Working Example 37 .

However, in place of acid hydrolysis it did deprotection of final, with the catalytic reduction .

nmr (400 MHz, DMSO-d₆) : 5.50 (2 H,s) , 6.55 - 6.59 (1 H,m) , 6.80 - 6.88 (1 H,m) , 7.22 - 7.28 (2 H,m) , 7.44 - 7.47 (1 H,m) , 7.61 - 7.78 (3 H,m) , 8.03 - 8.08 (3 H,m) , 8.13 - 8.20 (1 H,m) (Working Example 39)

4 - (1 H-quinazoline-2, 4- dion-3- yl) propyl-N- (2 -amino phenyl) benzamide (example compound no. 1- 37)

4 -bromo methyl benzoate object compound was acquired in change 4 - making use of (3 -bromo propyl) methyl benzoate, to similar to Working Example 37 .

nmr (400 MHz, DMSO-d₆) : 2.13 - 2.20 (2 H,m) , 2.92 - 2.96 (2 H,m) , 3.90 - 3.94 (2 H,m) , 6.47 - 6.51(1 H,m) , 6.72 - 6.79 (1 H,m) , 7.00 - 7.13 (5 H,m) , 7 and 2 2 - 7.26 (2 H,m) , 7.62 - 7.66(1 H,m) , 8.15 - 8.23 (2 H,m)

(Test Example 1)

培養ヒト癌細胞に対する細胞増殖抑制効果

For culture human cancer cell cell proliferation inhibition effect

癌細胞増殖抑制効果をヒト大腸癌細胞 KM12-HX、ヒト大腸癌細胞 HCT116を用いて検討した。

cancer cell growth depression effect was examined making use of human carcinoma of the colon cell KM12-HX, human carcinoma of the colon cell HC T116.

96 well plate に、KM12-HX 細胞は 2×10^3 cells/well、HCT116 細胞は 2×10^3 cells/well を播種し、同時に DMSO に溶解した各種濃度の薬剤を DMSO 濃度が 0.1% になるように添加した。

In 96 well plate, KM12-HX cell 2×10^3 cells/well seeding did 2×10^3 cells/well, HC T116 cell, in order for the DMSO concentration to become 0.1%, added drug of various density which melt in DMSO simultaneously.

薬剤濃度は 10、1、0.1 μ M で検討した(n=3)。

It examined drug concentration with 10, 1, 0.1 μ M (n=3).

薬剤添加後、細胞は 37 deg C、5% CO₂ 下で 72 時間培養した。

After chemical addition, 72 hours it cultured cell under 37 deg C, 5% CO₂.

その後、5 mg/ml の MTT(3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazolium bromide)試薬を 10 μ l/well 加え、37 deg C、5% CO₂ 下で 4 時間培養後、上清を除き、150 μ l の DMSO を添加し 5 分間プレートシェーカーで攪拌した後、MICROPLATE READER(BIO RAD)により OD₅₄₀ を測定した。

After that, MTT (3 - (4 and 5 -dimethylthiazol-2-yl) - 2 and 5 -diphenyl-tetrazolium bromide) reagent of 5 mg/ml was added 10 μ l/well, the DMSO of 150 μ l was added under 37 deg C, 5% CO₂ 4 hours cultures later, excluding supernatant, and after agitating with 5 min plate shaker, OD₅₄₀ was measured due to MICROPLATE READER (BIO RAD).

[0143]

細胞増殖抑制効果は control(DMSO 添加のみ)の細胞の増殖を 50%抑制する薬剤濃度(IC₅₀ 値)で表した。

[0143]

You displayed cell proliferation inhibition effect with drug concentration (IC₅₀ value) which multiplication of cell of control (Only DMSO addition) 50% is controled.

平均の吸光度から各薬剤濃度の細胞増殖抑制率を以下の計算式にて算定される。

From average absorbance cell proliferation inhibition ratio of each drug concentration is computed with computational formula below.

[0144]

[0144]

$$\text{細胞増殖抑制率 (\%)} = \frac{\text{各薬剤添加における吸光度 (平均値)}}{\text{Controlの吸光度 (平均値)}}$$

ヒト大腸癌細胞 HCT116 に対する結果を表 6 に示す。

Result for human carcinoma of the colon cell HC T116 is shown in Table 6.

[0145]

[0145]

【表 6】

[Table 6]

被検化合物 IC ₅₀ (μ M)
test compound IC 50 (μ M)
MS-275 0.90

MS - 275 0.90

実施例26の化合物 0.30

compound 0.30 of Working Example 2 6

以上の結果より、本願発明の化合物は優れた培養ヒト癌細胞増殖抑制効果を示した。

(試験例 2)

培養ヒト癌細胞に対する細胞周期阻害活性—Flowcytometry

細胞周期阻害活性試験は、細胞増殖抑制効果(試験例 1)と同じ細胞を用いて検討した。

100 mm 細胞培養ディッシュ(Costar)に、KM12-HX 細胞は 2×10^6 cells/well、HCT116 細胞は 1×10^6 cells/well を播種し 37 deg C、5%CO₂ 下で 24 時間培養した。

その後、DMSO に溶解した各種濃度の薬剤を DMSO 濃度が 0.1% になるように添加した。

薬剤濃度は 10、1、0.1 μ M で検討した。

薬剤添加 24 時間培養後、上清を除きラバーポリスマンを用いて細胞を剥離し、1.5 ml チューブに回収した。

その後、PBS で wash し、沈殿した細胞に 80% エタノール 1 ml を加え室温で 30 分間静置し細胞を固定した。

さらに、PBS wash を行ない。

再度、沈殿した細胞を 2 mg/ml の Ribonuclease(DNase free) Solution((株)ニッポンジーン) 100 μ l に懸濁し 37 deg C で 30 分間加温した。

その後、遠心し上清を除き、沈殿した細胞を 0.05mg/ml の Propidium Iodide(PI:SIGMA) 1 ml に懸濁し、室温で 20 分以上接触し DNA を染色した。

この細胞懸濁液を 35 μ m strainer cap(FALCON) でろ過後 round-bottom tube(FALCON) に移し、EPICS XL-MCL(COULTER)により DNA 含有量を測定した。

その結果、本願発明の化合物は、KM12-HX 細胞及び HCT116 細胞に対し、優れた細胞増殖抑制活性を示した。

From result above, compound of invention of this application showed culture human cancer cell growth depression effect which is superior.

(Test Example 2)

cell cycle inhibition activity for culture human cancer cell -Flowcytometry

It examined cell cycle inhibition activity test, cell proliferation inhibition effect (Test Example 1) with making use of same cell.

In 100 mm cell culture dish (Co star), KM12-HX cell 2×10^6 cells/well seeding did 2×10^6 cells/well, HCT116 cell and 24 hours cultured under 37 deg C, 5%CO₂.

After that, drug of various density which melt in DMSO was added in order for DMSO concentration to become 0.1%.

It examined drug concentration with 10, 1, 0.1 μ M.

After chemical addition 24 hours culturing, excluding supernatant cell it peeled off making use of rubber policeman, recovered in 1.5 ml tube.

After that, wash it did with PBS, in cell which was precipitated 30 min standing it did with room temperature including 80% ethanol 1 ml and locked cell.

Furthermore, PBS wash action.

For second time, Ribonuclease (DNase free) solution of 2 mg/ml (Ltd. Nippon Gene Co. Ltd. (DN 69-085-8576)) suspension it did cell which was precipitated in 100 μ l and 30 min heated with 37 deg C.

After that, centrifugation it did and Propidium Iodide of 0.05 mg/ml (PI:SIGMA) the suspension it did cell which was precipitated excluding the supernatant, in 1 ml, 20 min or greater contacted with room temperature and dyed the DNA.

This cell suspension after filtering was moved to round-bottom tube (FALCON) with 35 μ m strainer cap (FALCON), DNA content was measured due to European Patent Ics XL-MCL (COULTER).

As a result, compound of invention of this application showed cell proliferation inhibition activity which is superior vis-a-vis KM12-HX cell and HCT116 cell.

(試験例 3)

WAF116-5 細胞を用いた p21^{WAF1} 誘導活性(ルシフェラーゼアッセイ系)

p21^{WAF-1} プロモーター領域を有するレポータープラスミドをヒト大腸癌細胞 HCT116 に導入して得られた WAF116-5 細胞を用いて p21^{WAF1} 誘導活性を検討した。

WAF116-5 細胞を、96 well plate に播種し 37 deg C、5%CO₂ 下で 24 時間培養後、DMSO に溶解した各種濃度の薬剤を DMSO 濃度が 0.1% になるように添加した。

薬剤濃度は 10、1、0.1 μM で検討した(n=3)。

薬剤添加後 37 deg C、5%CO₂ 下で 24 時間培養後、上清を除き 200 μl/well の PBS で洗い、滅菌水で 5 倍に希釈した培養細胞溶解剤 Luc PGC-50(東洋インキ製造株式会社)30 μl/well に細胞を溶解する。

細胞溶解液 各 10 μl を 96 well Microtiter plate に移し、ML3000 MICROTITER PLATE LUMINOMETER (Dynatech Laboratories)により発光量を測定した。

[0146]

p21^{WAF-1} 誘導活性は、各薬剤における最大発光量の 50% の値を示す薬剤濃度(EC₅₀ 値)で表した。

平均の発光量から、Microsoft Excel(マイクロソフト株式会社)の関数計算により EC₅₀ 値を算出した。

また EC₅₀ 値と同時に、各薬剤の最大発光量が control の何倍であるかを以下の式で示す「Ratio」で表した。

[0147]

$$\text{Ratio} = \frac{\text{各薬剤添加における最大発光量(平均値)}}{\text{Controlの発光量(平均値)}}$$

結果を表 7 に示す。

[0148]

【表 7】

被検化合物 EC50 (μM)

test compound EC 50 (μM)

(Test Example 3)

p21^{WAF1} induction activity which uses WAF116-5 cell (luciferase assay system)

Introducing reporter plasmid which possesses p21^{WAF-1} promotor region into human carcinoma of the colon cell HC T116, it examined p21^{WAF1} induction activity making use of WAF116-5 cell which it acquires.

WAF116-5 cell, seeding was done in 96 well plate and 24 hours cultures later, drug of various density which melt in DMSO in order for the DMSO concentration to become 0.1%, was added under 37 deg C、5%CO₂.

It examined drug concentration with 1010.1; μM (n=3).

Under 37 deg C、5%CO₂ after chemical addition you wash with PBS of 200; μl/well 24 hours cultures later, excluding supernatant, cultured cell dissolver LucP GC-50 which with the sterile water is diluted in 5 times (Toyo Ink Mfg. Co. Ltd. (DB 69-055-2930)) you melt cell in 30; μl/well.

cell dissolved liquid each 10; μl were moved to 96 well Microtiter plate, amount of luminescence was measured due to ML 3000 MIC ROTITERP LATE LUMINOMETER (Dynatech Laboratories).

[0146]

p21^{WAF-1} induction activity, you displayed with drug concentration (EC₅₀ value) which shows 50% value of maximum amount of luminescence in each drug.

EC₅₀ value was calculated from average amount of luminescence, with function calculation of Microsoft Excel (Microsoft KK).

In addition you displayed with "Ratio" which is shown with formulasimultaneously with EC₅₀ value, maximum amount of luminescence of each drug is no twotimes control, below.

[0147]

Result is shown in Table 7.

[0148]

[Table 7]

MS-275 1.90

MS - 275 1.90

実施例3の化合物 0.62

compound 0.62 of Working Example 3

以上の結果より、本願発明の化合物は優れた p21^{WAF1} 誘導活性を示し、抗腫瘍剤として有用であることが示された。

(試験例 4)

ヒト大腸癌株 KM12HX に対する抗腫瘍効果

一群 10 匹の BALB/c ノドマウス(雌性、7 週齢)の皮下に、ヒト大腸癌株 KM12HX の腫瘍片 (5 mm x 5 mm 角)を移植した。

被検化合物は 0.5%CMC にて懸濁もしくは、2.5%ジメチルアセトアミド含有 5%エマルフォア生食にて懸濁し、経口もしくは腹腔内投与を行った。

薬剤の投与は、移植翌日~4 日、7 日~11 日ならびに 14 日~18 日目までの計 14 回行った。

【0149】

効果の判定は、まず腫瘍の長径と短径を投与開始日より週 2 回電子デジタルノギスを用いて計測し、以下の式で腫瘍体積を計算した。

【0150】

$$V=a \times b^2/2$$

V:腫瘍体積(mm³)

a:腫瘍の長径(mm)

b:腫瘍の短径(mm)

算出した腫瘍体積を用い、以下に示す計算式により腫瘍増殖抑制率を算出し評価した。

【0151】

$$\text{腫瘍増殖抑制率(\%)}=(1-(V_1/V_2)) \times 100$$

V₁:薬剤投与群の平均腫瘍体積V₂:対照群の平均腫瘍体積

その結果、本願発明の化合物は優れたヒト大腸癌株 KM12HX 増殖抑制活性を示した。

From result above, compound of invention of this application shows p21^{WAF1} induction activity which is superior, it is useful as antitumor drug, it was shown.

(Test Example 4)

For human carcinoma of the colon strain KM12HX antineoplastic effect

In subcutaneous of BALB/c nude mouse (female, 7 weeks old) of one group 10 animals, tumor one (5 mm x 5 mm square) of the human carcinoma of the colon strain KM12HX transplant was done.

test compound with 0.5% CMC suspension did with suspension, or 2.5% dimethylacetamide content 5% emulsion four raw food did oral or the intraperitoneal administration.

It prescribed drug, transplant next day~4 day, total 14 times to 7 day - 11 day and 14 day - 18 th day.

【0149】

Decision of effect first measured major diameter and short diameter of tumor making use of week twice electron digital calipers from dosage start date, calculated the tumor volume with formula below.

【0150】

$$V=a \times b^2/2$$

V: tumor volume (mm³)

major diameter of a: tumor (mm)

short diameter of b: tumor (mm)

It calculated tumor growth control ratio with computational formula which is shown below and making use of tumor volume which it calculated, evaluation did.

【0151】

$$\text{tumor growth control ratio (\%)}=(1-(V_1/V_2)) \times 100$$

Even tumor volume of V₁: drug administration groupEven tumor volume of V₂: control group

As a result, compound of invention of this application showed human carcinoma of the colon strain KM12HX growth

癌株 KM12HX 増殖抑制活性を示した。

(製剤例 1)錠剤

常法に従って、100 mg の実施例 1 の化合物、0.2 mg のコロイド性二酸化珪素、5 mg のステアリン酸マグネシウム、275 mg の微結晶性セルロース、11 mg のデンプン及び 98.8 mg のラクトースを用いて製造する。

[0152]

inhibition activity which is superior.

(Formulation Example 1) tablets

Following to conventional method, it produces making use of starch of the microcrystalline cellulose, 11 mg of magnesium stearate, 275 mg of colloidal silicon dioxide, 5 mg of compound, 0.2 mg of Working Example 1 of 100 mg and lactose of 98.8 mg .

[0152]

	尚、所望により、剤皮を塗布した。	
	Furthermore coating coating fabric was done with desire.	
(製	製剤例 2)注射	射剤
Make	Formulation Example 2)injection	Shooting agent

ングリコール中で撹拌し、次いで、注射用水で一定容量にした後、滅菌して製造する。

[0153]

【発明の効果】

本願発明の化合物は細胞増殖抑制活性を有するため、医薬(特に、細胞の増殖に関わる疾患(乳癌・大腸癌・肺癌・胃癌のような癌、自己免疫疾患、皮膚病、感染症など)の予防剤又は治療剤)として有用である。

It agitates in glycol, after next, with water for injection making the constant volume , sterilization doing, it produces.

[0153]

[Effects of the Invention]

compound of invention of this application in order to possess cell proliferation inhibition activity, is useful pharmaceutical (Especially, prevention agent or therapeutic agent of disorder (cancer, autoimmune disease, dermatological disease, infection etc like breast cancer * carcinoma of the colon * lung cancer * stomach cancer) which relates to multiplication of cell) as.